DU

N° 21

PROCESSUS HISTOLOGIQUE

QUE DÉVELOPPENT

LES LÉSIONS ASEPTIQUES DU FOIE

PRODUITES PAR

INJECTIONS INTRA-PARENCHYMATEUSES D'ACIDE PHÉNIQUE

De la Régénération hépatique et de son Mécanisme

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Février 1889

Par Constant LAPEYRE

Né à Laborie (Lozère), le 16 mars 1856

EXTERNE DES HOPITAUX. — *Concours 1882*

INTERNE DES HOPITAUX. — *Concours 1883*

LAURÉAT DU CONCOURS DE L'INTERNAT (1886)

PROSECTEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE *(Concours 1886)*

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE Gustave FIRMIN

IMPRIMEUR-ÉDITEUR

DE L'ASSOCIATION GÉNÉRALE DES ÉTUDIANTS

3, Place de la Mairie, 3

M DCCC LXXX IX

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. CASTAN. . . . . DOYEN
GRASSET. . . . . ASSESSEUR

Professeurs

Médecine légale et toxicologie.	MM.	JAUMES.
Clinique chirurgicale.		DUBRUEIL (✻).
Chimie médicale et Pharmacie		ENGEL.
Hygiène.		BERTIN-SANS.
Clinique médicale		CASTAN.
Clinique médicale		GRASSET.
Physiologie.		LANNEGRACE.
Clinique chirurgicale.		TEDENAT.
Opérations et appareils		GRYNFELTT.
Pathologie externe.		CHALOT.
Anatomie pathologique et histologie . . .		KIENER (✻).
Thérapeutique et matière médicale. . . .		HAMELIN (✻).
Anatomie.		PAULET (O. ✻ ✻).
Pathologie interne.		CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.		MAIRET.
Botanique et hist. nat. méd. (Ch. d. c.). .		GRANEL.
Clinique obstétricale et gynécologie. . . .		GERBAUD
Physique médicale.		N...

Doyen honoraire : M. BENOIT (O. ✻ ✻).

Profess. honor. { MM. MARTINS (O. ✻). DUPRE (O. ✻ C. ✻).

Chargés de Cours de Cliniques annexes

Clinique des maladies des enfants.	MM.	BATLLE, agrégé.
Clinique des mal. syphilit. et cutanées. .		GAYRAUD, agrégé.
Clinique des maladies des vieillards . . .		MOSSÉ (✻). agrégé.
Clinique ophthalmologique		TRUC, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BIMAR	MM. VILLE	MM. GILIS
MOSSÉ (✻)	GRANEL	BOINET
REGIMBEAU (✻)	FORGUE	BROUSSE
BLAISE	TRUC	IMBERT
BAUMEL	GERBAUD	

MM. GOT, *secrétaire.*
F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. CARRIEU, *président.*
MAIRET, *professeur.*
MOSSÉ (✻), *chargé de cours.*
BROUSSE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Chers Parents, je vous dédie ce travail. Acceptez-le, je vous prie, comme un gage d'amour filial et de profonde reconnaissance pour tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour moi.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

FERDINAND, JEAN ET PAUL

C. LAPEYRE.

A MON PRESIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIEU

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

C. LAPEYRE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR KIENER

MÉDECIN EN CHEF DES SALLES DE L'HOTEL-DIEU SAINT-ÉLOI

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MESSIEURS LES PROFESSEURS

DUBRUEIL, TÉDENAT, HAMELIN ET SAINT-HUBERT SERRES

C. LAPEYRE.

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

A MES AMIS

C. LAPEYRE.

INTRODUCTION

Ce travail, qui nous a été inspiré par M. le professeur Kiener, ne représente que la première partie d'un plan beaucoup plus vaste. Nous avions résolu, en effet, d'étudier successivement les lésions aseptiques et les lésions septiques du foie déterminées, les premières, par des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique, et les secondes par des inoculations de *streptococcus aureus* ou d'un autre microrganisme à notre choix.

Il était logique de commencer d'abord par l'étude des lésions produites par l'acide phénique dont l'action rapide et passagère laisse au tissu le temps de se réparer avec toute la régularité désirable. Cette partie de notre travail devenait ainsi une introduction très naturelle à la seconde. Elle devait nous montrer comment réagit un tissu dont rien ne trouble la tendance à la guérison ; et, cette importante donnée acquise, il devenait facile d'interpréter l'action spéciale des microrganismes. Tel était notre programme. Le temps nous a manqué pour l'accomplir en entier, et nous avons dû, bien

qu'à regret, nous en tenir à la première partie : *l'Étude des lésions aseptiques du foie*.

Toutefois, même ainsi réduites, nos recherches nous ont permis d'obtenir des résultats de quelque importance.

Les pertes de substance produites par l'acide phénique se réparent rapidement par du tissu hépatique néoformé. Il y a régénération. Ce phénomène était déjà connu ; mais les descriptions qu'on en a données sont bien plutôt une constatation pure et simple du fait accompli que l'élucidation du mécanisme intime suivant lequel il se réalise.

Ce mécanisme, nous croyons l'avoir pénétré.

Nous avons, en effet, pu voir les diverses phases évolutives que parcourt la cellule hépatique depuis son stade de noyau jusqu'à celui de complète différenciation. Une fois régénérées, ces cellules se disposent sous forme de tubes embranchés sur les divisions terminales des conduits biliaires. On a ainsi des groupements pénicillés qui représentent le lobule biliaire, suivant la conception de Sabourin.

Nous avons vu aussi la régénération du cytoplasme, et ce fait est d'une importance extrême. Le corps cellulaire, disparu pendant la multiplication du noyau, se reforme aux dépens des hématies. Celles-ci, pendant ce processus, sont, non dissoutes, mais chimiquement modifiées. Personne avant nous n'avait encore fait cette constatation.

Enfin, les injections phéniquées développant dans le foie de nombreux néo-canalicules, nous avons été amené à les étudier et à leur attribuer un mode pathogénique spécial.

Tels sont les principaux résultats de nos recherches.

Nous désirons vivement qu'on les soumette à un contrôle expérimental. Certains points disparaîtront, peut-être, dans cette revue critique ; mais nous pensons que la plupart resteront debout, parce qu'ils sont d'une observation simple et facile.

DIVISION

Notre travail se divise très naturellement en trois parties :

I. — Dans la première, nous nous occupons de la méthode des injections phéniquées, au double point de vue de son manuel opératoire et de ses résultats expérimentaux.

II. — La deuxième est consacrée à l'étude du processus histologique que développent les injections phéniquées. Nous nous occupons, dans un premier chapitre, de la régénération du foie, des phases évolutives de la cellule hépatique, de la genèse du cytoplasme aux dépens des hématies, des électivités colorantes spéciales aux éléments néoformés et de la distribution topographique du tissu régénéré. Dans un second chapitre, nous étudions l'évolution néo-canaliculaire, certaines déformations cellulaires et les mitoses. Nous terminons par l'appréciation de la méthode des injections phéniquées.

III. — La troisième partie contient les déductions anatomiques, physiologiques et embryogéniques qui découlent de nos recherches.

Nous terminons par les conclusions générales.

DU

PROCESSUS HISTOLOGIQUE

QUE DÉVELOPPENT

LES LÉSIONS ASEPTIQUES DU FOIE

PRODUITES

par Injections Intra-Parenchymateuses d'Acide Phénique

PREMIÈRE PARTIE

LÉSIONS ASEPTIQUES DU FOIE PAR INJECTIONS INTRA-PARENCHYMATEUSES D'ACIDE PHÉNIQUE

Nous sommes les premiers à avoir employé la méthode des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique dans le but de produire des lésions aseptiques du foie. Le mérite de l'invention de ce procédé, qui est appelé, croyons-nous, à rendre de grands services à divers points de vue que nous préciserons plus tard, revient en entier à M. le professeur Kiener. C'est lui qui nous en a suggéré l'emploi.

De nombreux auteurs ont réalisé des plaies expérimentales du foie dans le but d'étudier les phénomènes de réparation. En passant en revue les divers procédés employés, on voit que la méthode dont l'objectif doit être de produire des lésions aussi aseptiques que possible se perfectionne graduellement. On peut distinguer trois phases dans cette évolution.

Au début, avant la découverte de l'antisepsie, les opérateurs évitent difficilement la suppuration. La plupart d'entre eux reculent devant la laparotomie, dont l'issue était fréquemment mortelle et déterminent des lésions hépatiques en drainant, piquant ou lacérant le foie à travers les parois abdominales. L'effet presque constant de pareils procédés était l'apparition de lésions suppuratives. Aussi, pendant cette période, les expérimentateurs n'arrivent à aucun résultat bien sérieux.

Plus tard, on use, dans les expériences, de la plus minutieuse antisepsie. Les auteurs font la laparotomie et produisent des lésions par incision du foie, ou excision cunéiforme d'une portion de ce viscère. La suppuration est le plus souvent évitée ; mais la forme des plaies est défectueuse et nuisible à l'étude complète du processus réparateur. Nous en donnons plus loin les raisons. Toutefois, en opérant ainsi, les expérimentateurs arrivent à des conclusions importantes (1).

La troisième phase serait représentée par la méthode des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique. Elle constitue en effet un progrès très réel sur les précédents procédés. Avec elle l'asepsie est aussi complète que possible, et la forme des lésions produites se prête admirablement à la régu-

---

(1) Ces considérations trouveront leur complément et leur confirmation dans l'historique de la régénération. Ces deux premières phases correspondent à peu près exactement aux deux périodes allemande et italienne. (Voir la partie critique de cet historique.)

larité et à la rapidité de l'évolution réparatrice. Ce n'est pas le moment d'en faire ressortir tous les avantages ; cela viendra mieux en son temps à la fin de ce travail, qui d'un bout à l'autre témoigne de la supériorité de cette méthode expérimentale.

Podwissozki (1), s'autorisant des conclusions de Braunn (2) et Joseph (3), condamne, dans ces sortes d'expériences, l'usage des agents chimiques comme défavorables et nuisibles. D'après lui, l'impressionnabilité du foie et des glandes en général est si grande, qu'après l'emploi des caustiques la réparation est toujours faible et imparfaite.

L'interdit porté par l'auteur contre ces procédés expérimentaux est trop exclusif et doit être complètement levé pour l'acide phénique. D'après nos expériences personnelles, et le lecteur pourra s'en convaincre, il nous est permis d'affirmer que les lésions produites par cet agent chimique sont très favorables à l'étude de la régénération, qui débute rapidement et évolue avec toute la régularité désirable.

---

(1) Podwissozki. — Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsen Gewebe. Erster Theil. — Untersuchungen über die Regeneration des Lebergewebes. — Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie. Von Ziegler und Nauwerck. Erst Band. Iena, 1886.

(2) Braunn. — De hepatis cellulis et commutationibus, quas subeant illæ reagentibus chemicis tractatæ. Diss. Gryphiæ, 1858. In Mémoire de Podwissozki, op. cit.

(3) Ueber die Einfluss chemischen und mechanichen Reize auf das Lebergewebe. Diss. Berlin, 1868.

I. — De la méthode expérimentale

Avant toutes choses, nous nous sommes préoccupé de réaliser des lésions aussi aseptiques que possible. C'est dans ce but que nous avons fait choix de l'acide phénique en injection. La nature de l'agent était une garantie sérieuse et, en ponctionnant les parois abdominales, nous évitions la laparotomie. Malgré ces avantages considérables, ce n'est qu'après quelques tâtonnements que nous sommes devenu maître de toutes les conditions nécessaires à la production d'une asepsie absolue.

§ 1^er^. *Précautions antiseptiques et instruments*

L'acide phénique était dilué au cinquième. La solution, faite avec de l'eau stérilisée et introduite dans un petit flacon à large goulot, que nous bouchions avec du coton, était soumise dans l'autoclave, pendant 20 minutes, à une température de 120°. Le liquide caustique était donc stérile. Jusqu'ici rien que de très simple. Mais nous nous sommes heurté à de véritables difficultés dès qu'il s'est agi de trouver une seringue qui supportât, sans altérations de ses parties constituantes, les hautes températures de l'autoclave. Nous avons eu recours à la seringue de Strauss, alléché par l'étiquette inscrite en lettres d'or sur le couvercle de la boîte : *Seringue stérilisée.* Mais nous nous sommes vite aperçu qu'elle était loin de tenir ses promesses. Cet instrument de Strauss n'est autre que la seringue ordinaire de Pravaz, dont le cuir du piston a été remplacé par un petit cylindre de moelle de sureau. Cette substance peut supporter de très hautes températures sans se

ratatiner. L'innovation est excellente ; mais pourquoi ne l'avoir étendue aux autres annexes en cuir ? Ainsi les rondelles qui, dans toute seringue, se trouvent à chaque extrémité du corps de pompe et en assurent l'occlusion exacte n'ont pas été changées. Elles sont en cuir et se racornissent très facilement sous l'influence de la haute température nécessitée pour la stérilisation. Dès lors l'instrument perd et ne fonctionne plus qu'imparfaitement. Nous avons obvié à ce très sérieux inconvénient en faisant subir à la seringue de Strauss de petites modifications qui ont eu pour effet de la rendre réellement stérilisable. Nous avons simplement remplacé les rondelles de cuir par du liège, qui, par sa grande élasticité, produit une occlusion parfaite et peut être soumis aux plus hautes températures sans se ratatiner. Notre seringue ainsi modifiée, très exactement enveloppée de papier, était stérilisée à l'autoclave en même temps que la solution.

Enfin, pour en finir avec ces détails instrumentaux, signalons la nécessité où nous nous sommes trouvé de remplacer les aiguilles ordinaires, qui étaient trop courtes, par une canule plus longue. Celle que nous avons fait fabriquer a 6 centimètres de long. C'est avec cet outillage ainsi adapté aux exigences de l'expérimentation, que nous avons commencé nos travaux.

§ 2. *Choix du sujet et manuel opératoire*

Le chien a été pris pour sujet de nos expériences. Ce n'est qu'après des essais infructueux faits sur les rats, les cobayes et les lapins que nous avons définitivement fixé notre choix sur cet animal. Les rats et les lapins sont trop impressionnables à l'action de l'acide phénique. Ainsi trois gouttes ont suffi pour tuer un rat et un lapin ; l'action du poison est foudroyante.

Sitôt l'injection faite, ils tombent sur le flanc, le tronc et les membres agités de secousses cloniques. Après 2 minutes pour le rat et 5 pour le lapin, la mort survenait.

Sur le rat, le foie avait été atteint ; sur le lapin, l'injection viscérale n'avait pas réussi. Nous pensons donc que ces animaux ne sont pas favorables à cet ordre de recherches. Peut-être pourrait-on éviter les accidents en modifiant autrement les solutions.

Au début de nos expériences, le chien était fixé sur le dos dans la gouttière de Claude Bernard. On déterminait par la percussion la matité hépatique, et dans ce point préalablement rasé et désinfecté par des lavages à l'eau sublimée et des cautérisations superficielles, l'injection était faite. Comme on l'a vu plus haut, seringue et solution phéniquée étaient préalablement stérilisées à l'autoclave. Cette opération se renouvelait sans faute avant chaque expérience. Au moment précis de l'injection, la seringue, rapidement débarrassée de son enveloppe de papier, était chargée à même le flacon, resté bouché jusque-là, et soigneusement soustraite à tout contact contaminateur. On le voit, nous opérions dans des conditions d'asepsie telles qu'elles peuvent paraître excessives. Elles ne sont pas excessives pourtant. Un jour, pressé de faire l'injection, je négligeai la plupart de ces précautions, et huit jours après, à l'autopsie, je trouvai un abcès gros comme une noisette. Il est fort probable que la canule avait emporté, en traversant la peau non désinfectée, quelques germes qui sont devenus la cause de la suppuration. Mais n'est-il pas très remarquable que ceux-ci aient pu se développer malgré la solution phéniquée si concentrée avec laquelle ils ont été certainement en contact, et qui aurait dû les détruire ? Après cette observation, que dire des prétendus agents antiseptiques ? Je me contente de signaler ce fait très curieux. Ce n'est évidemment pas ici le lieu de discuter les réflexions qu'il suggère.

En opérant comme nous venons de l'indiquer, nous avons éprouvé de nombreux mécomptes. Dans nos premières expériences, le foie était rarement atteint. En recherchant les causes de ces échecs, nous avons reconnu qu'ils étaient imputables à la brièveté de la canule et à des modifications des rapports anatomiques du foie, entraînées par le décubitus dorsal. Dans cette attitude, en effet, la paroi abdominale se tend au maximum et perd sa dépressibilité ; le foie, entraîné par son propre poids, s'affaisse sur la colonne vertébrale, se renverse en quelque sorte, présentant sa face inférieure et se cache dans la concavité du diaphragme. Il se trouve ainsi hors de portée, ou ne peut être atteint qu'à travers le poumon et le diaphragme. Ces rapports accidentels s'exagèrent dans certaines races de chiens, comme les levriers, où, le sternum fortement projeté en avant, la cavité thoraco-abdominale retrécie latéralement acquiert une profondeur très considérable.

Après bien des tâtonnements nous nous sommes enfin arrêté à un mode opératoire qui nous a permis de réussir presque à tous coups nos injections.

Le chien, mis sur la gouttière, est simplement fixé par les pattes de derrière. L'animal, soulevé par un aide, est placé sur son séant, tête et tronc verticaux ou légèrement inclinés en avant. Dans cette situation, la ponction doit être faite immédiatement au dessous ou sur les côtés de l'appendice xyphoïde et la canule poussée directement en arrière et un peu en haut. En opérant de la sorte, nous avons réussi toutes nos injections. La canule doit être enfoncée de 4 à 5 centimètres. Après quelques essais on reconnaît très bien que le foie a été pénétré. Cela vous donne la sensation d'un tissu mou facile à traverser. En imprimant à l'instrument des mouvements de latéralité on s'assure qu'il est fixé. Il est un point tout à fait remarquable sur lequel nous désirons insister un moment. La piqûre hépatique et l'injection phéniquée se font sans douleur aucune.

L'animal ne manifeste de sensation désagréable ni par ses cris, ni par ses mouvements. Si, au contraire, l'aiguille manque le but, et qu'elle s'égare dans le diaphragme, la vésicule biliaire, l'estomac ou l'intestin, vous voyez aussitôt l'animal s'agiter violemment et par ses cris témoigner d'une très vive douleur. Ces particularités constituent même un point de repère précieux. On a, en effet, la certitude d'avoir réussi l'injection si tout se passe avec le plus grand calme.

§ 3. *Accidents d'intoxication phéniquée. — Doses à injecter*

Nous avons opéré sur des chiens adultes et des chiens à la mamelle. Tous ces animaux supportent bien l'injection de quelques gouttes de la solution phéniquée. Cependant pour un chien de 15 kilogrammes, par exemple, il n'est pas prudent de dépasser un demi-centimètre cube. En restant dans ces limites l'animal ne manifeste aucune réaction, et ne témoigne par aucun signe que le liquide l'ait impressionné. Mais, au-delà, surviennent des accidents toxiques. A un faible degré, c'est un tremblement général avec légères secousses cloniques. Ces symptômes, d'ordinaire fugaces, se dissipent très rapidement. A un degré plus élevé et qui devient facilement mortel, on observe une exagération notable des phénomènes précédents.

Le début est instantané. Le chien encore sur la gouttière, c'est-à-dire quelques secondes après l'injection, est brusquement pris de tremblements avec secousses cloniques qui agitent tronc et membres. Délié et mis sur ses jambes, il titube comme s'il était ivre. Il marche à reculons en tirant sur sa corde, et comme poussé par une force irrésistible. Les jambes, brusquement et fortement relevées, retombent sur le sol avec force. On dirait d'un cheval qui piaffe. Il est entraîné latéralement, revient sur ses pas, s'entrave, trébuche et tombe.

Bientôt ses membres postérieurs ne le supportent plus ; puis ce sont ceux de devant. Il est maintenant couché sur le flanc, la tête encore haute, anhélant, l'écume à la bouche, luttant incessamment contre une force qui le renverse sur le dos. La respiration est gênée, le pouls petit et fréquent, les pupilles paraissent normales. Peu à peu ces symptômes se dissipent et au bout d'une demi-heure l'animal peut se tenir sur ses jambes.

Ces phénomènes ont été présentés par un chien pesant 12 kilogrammes, auquel nous avions fait une injection de 1 centimètre cube de solution phéniquée. Le lendemain il a été trouvé mort. A l'autopsie, en dehors de l'escarre hépatique très grande, nous avons constaté une péritonite généralisée avec épanchement séro-sanguinolent. Malgré nos recherches, nous n'avons pu trouver de lésion qui expliquât ces phénomènes inflammatoires. A quoi attribuer la mort ? A la péritonite probablement, dont le développement aura été favorisé par le choc dû à l'intoxication phéniquée. Mais alors quelle a été la cause de la péritonite ? C'est d'ailleurs un point qui demeure obscur pour nous, car dans une foule d'expériences de plus ou moins grandes quantités d'acide phénique se sont répandues dans la cavité péritonéale sans qu'il soit survenu d'accidents pareils.

Il est donc préférable, à tous égards, de n'injecter dans le foie que de faibles quantités de la solution phéniquée. Quelques gouttes suffisent largement. On ne s'expose pas, de la sorte, aux dangers de l'intoxication, et la lésion petite et bien limitée présente les meilleures conditions pour que la régénération évolue d'une façon rapide et régulière. Avec des lésions trop étendues, celle-ci peut être plus ou moins entravée. En résumé, nous recommandons des injections de faible quantité du liquide caustique. On ne devra pas sans motifs injecter plus d'*un demi-centimètre cube*. C'est la dose moyenne que nous avons employée.

Les chiens en expérience n'ont jamais présenté de trouble de leurs diverses fonctions. Ils ont mangé et dormi comme d'habitude.

Ces animaux ont été sacrifiés par la section du bulbe. L'autopsie était faite séance tenante, le foie enlevé et la lésion rapidement découpée en petits fragments qui étaient plongés dans les liquides fixateurs.

II. — Réactifs histologiques

Comme moyens fixateurs, nous nous sommes servi, pour chacune de nos expériences, de l'alcool et acide picrique, de la liqueur de Müller et de celle de Flemming. Ces trois séries de préparations étaient destinées à se contrôler mutuellement. Nous verrons plus tard que chacun de ces réactifs a son importance spéciale.

Après un séjour de 12 ou 24 heures dans de l'alcool à 60°, les fragments étaient plongés dans une solution concentrée d'acide picrique, où on les laissait pendant trois jours ou davantage. Le durcissement était terminé par la gomme et l'alcool. Coloration par le picro-carmin.

Avec la liqueur de Müller, il faut trois jours pour assurer la fixation des éléments.

On a soin de renouveler ce liquide toutes les 24 heures. Comme précédemment, on finit de durcir par la gomme et l'alcool. Coloration par l'éosine hématoxylique.

Nous avons préparé la liqueur de Flemming, d'après la plus récente des formules de l'auteur (1). Podwissozki a employé le

---

(1) Voici cette formule, qui se trouve *in Zeitschrif für wiss. microscopic*, 1884, *Juli Heft*. Bd. 1.

même mélange, mais en le modifiant légèrement. Il diminue les proportions d'acide acétique. De 5 à 6 gouttes suffiraient, d'après lui. De plus, pour favoriser la pénétration de l'acide osmique dans l'intérieur des fragments même assez épais, il ajoute à la liqueur de Flemming du sublimé corrosif (1). Cette dernière modification peut être avantageuse, puisque en effet, avec la solution normale de Flemming, l'acide osmique n'agit le plus souvent que sur les couches les plus superficielles des fragments. Nous n'avons aucune expérience personnelle à ce sujet. Cette modification cependant ne nous paraît pas indispensable, puisque, avec la formule de Flemming, on peut obtenir de très belles préparations.

Nos fragments, régulièrement taillés, ne dépassaient jamais un demi-centimètre cube d'épaisseur. Les auteurs recommandent de les laisser pendant 24 heures dans le liquide fixateur.

Acide chromique à 1 p. 100. . . .	15
Acide osmique à 2 p. 100.	4
Acide acétique glacial.	1

Nous avons aussi utilisé la suivante (Flemming, Zellsubstanz, *Kern und Zelltheilung,* Leipzig, 1882) :

Acide chromique 1 p. 100	25	parties.
Acide osmique 1 p. 100	10	—
Acide acétique glacial 1 p. 100 . . .	10	—
Eau.	55	—

Dans ce dernier mélange les proportions d'acide osmique sont un peu faibles. On obtient cependant avec lui de très belles préparations. Le premier mélange, celui que nous avons définitivement employé, est toutefois le plus recommandable des deux, pour la recherche des mitoses.

(1) Au lieu de dissoudre les cristaux d'acide chromique dans de l'eau distillée, il les dissout avec une solution aqueuse de sublimé corrosif à un demi pour 100.

Nous avons pu nous convaincre qu'un séjour plus prolongé de 48 heures ou trois jours était préférable. La pénétration est plus parfaite et les colorants mordent avec plus de facilité. Au sortir de la liqueur, les fragments étaient lavés à grande eau pendant 7 à 8 heures environ. Pour faire cette opération, au lieu du panier métallique recommandé par les auteurs, nous avons utilisé un dispositif plus simple et aussi efficace. Il consiste en un entonnoir dont l'extrémité rétrécie est en partie obstruée pour diminuer l'écoulement du liquide. Celui-ci, fixé sur un support, est placé sous un robinet dont le débit est réglé de telle sorte que l'entonnoir demeure toujours plein. Le fragment, retenu par un morceau de liège, flotte sur le liquide qui se renouvelle sans cesse. On obtient ainsi un lavage aussi parfait que possible. Après le lavage, le fragment, traité par de l'alcool successivement faible, puis absolu, acquiert une consistance suffisante pour être débité en coupes très fines.

Après quelques essais comparatifs avec le violet de gentiane, le dahlia et la safranine, nous avons définitivement choisi cette dernière substance comme matière colorante. Avec elle, la coloration est plus nette et se détache mieux sur le fond de la préparation. Nous avons employé la safranine en solutions saturées aqueuse ou alcoolique. Celles-ci étaient utilisées séparément ou mélangées, dans des proportions très variables, ordinairement par parties égales. Nous avons employé aussi un mélange d'une partie de solution alcoolique saturée et de deux parties d'eau distillée. Avec ces diverses solutions ou mélanges, les résultats sont sensiblement les mêmes. Nous croyons toutefois qu'il est préférable de se servir directement des solutions saturées, alcoolique ou aqueuse.

Nous avons remarqué que les solutions de safranine acquièrent une activité colorante plus grande en vieillissant.

Le liquide colorant, en couche assez épaisse, était mis au fond d'un baquet et les coupes sitôt faites y étaient immédiate-

ment plongées. Au bout de 24 heures, la coloration est faite ; mais on peut avec avantage en prolonger la durée jusqu'à 48 heures. Nous nous étions même fait une règle d'agir ainsi. Podwissozki affirme pourtant qu'on obtient une très belle coloration après une demi-heure ou une heure.

Au sortir de la solution colorante, les coupes étaient traitées par l'alcool absolu, additionné de un demi pour 100 d'acide chlorhydrique. La décoloration se fait rapidement. On doit enlever la coupe au bout de quelques secondes, dès qu'on voit qu'elle ne perd que très peu de matière colorante. Puis, rapidement, on la plonge dans l'alcool absolu, on l'éclaircit avec l'essence de girofle et on la monte dans le baume de Canada ou la résine Dammar. Tous ces temps doivent être faits avec dextérité ; ils sont toujours délicats et demandent du tour de main.

III. — Des lésions phéniquées

Nos recherches ont porté sur dix séries de lésions observées après 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15 et 20 jours. Elles appartiennent toutes à des chiens adultes, d'un poids moyen de 12 kilogr. Pour que les résultats de l'injection fussent comparables chez les divers sujets, nous avons laissé de côté les lésions que nous avons produites sur des chiens à la mamelle. Nous devons dire d'ailleurs qu'il n'y a pas de différence appréciable entre ceux-ci et ceux-là au point de vue de la régénération hépatique, et que l'étude que nous allons faire est parfaitement applicable aux deux catégories de chiens.

§ I^er. *Étude macroscopique*

Au point de vue macroscopique, les lésions, à quelque différence près, se ressemblaient beaucoup. Quelquefois profondément situées dans l'épaisseur du foie, et ne révélant alors leur présence que par une induration seulement appréciable au toucher, elles étaient le plus souvent superficielles et apparaissaient alors à la surface du viscère sous forme d'une saillie arrondie de grandeur variable, ordinairement d'un diamètre moyen de 5 à 6 millimètres. Leur coloration est blanc grisâtre tranchant sur le fond sombre du foie. Au toucher, on constate qu'elles sont dures et assez résistantes. Au début, elles sont friables, mais acquièrent de la consistance en vieillissant. Sur une coupe passant vers leur milieu, elles apparaissent le plus ordinairement limitées par un contour circulaire nettement arrêté. A leur périphérie se trouve un liseré rougeâtre étroit, en moyenne de 1 à 2 millimètres de largeur. Ce liseré est surtout visible jusqu'au quatrième jour. A cette date il semble disparaître. En multipliant les coupes dans diverses directions on s'assure que la portion escarrifiée a une forme sphérique ; et on s'explique facilement cette disposition en se rendant compte de la manière dont doit agir l'acide phénique, qui, à partir du point où il a été injecté, irradie son action dans tous les sens et à une distance égale. Parfois au centre de l'escarre se trouve une petite cavité de forme lenticulaire et à parois de couleur ocreuse, due fort probablement à la résorption de la partie escarrifiée par le caustique.

Nous n'avons observé cette dernière disposition que dans les lésions peu anciennes. A mesure qu'elles vieillissent, tout en conservant leur configuration générale, elles présentent cependant des modifications assez notables. Leur couleur est moins blanche et tend manifestement à se fondre avec celle du foie.

La résistance au doigt est encore considérable ; mais les caractères n'en sont plus les mêmes, elle est plus rénitente et plus élastique. La cohésion du tissu a augmenté. A la coupe, on éprouve, mais très atténuée évidemment, la sensation que donne le scalpel divisant un tissu fibreux. Quelquefois, la surface des sections présente des points noirs, qui sont dus à la présence de petits caillots sanguins. Ceux-ci cependant sont très rares (1).

Au quinzième et au vingtième jour on ne constate plus sur la capsule de Glisson qu'une petite tache blanchâtre légèrement déprimée, dernier vestige de la lésion. A ce niveau, le tissu hépatique est encore assez résistant ; mais cette sensation ne se limite plus à un point : elle s'étend assez loin de la lésion en s'atténuant progressivement. A la coupe, l'escarre a disparu, et son siège ne se révèle plus que par une coloration encore pâle, mais qui tend manifestement à se fondre avec celles des parties normales du foie. A ce niveau, le tissu hépatique est plus dense et saigne moins.

Cette série de caractères ne se retrouve pas sur toutes les lésions que nous avons observées. Pour qu'il en soit ainsi, l'escarre doit présenter certaines conditions de siège et d'étendue. Dans les cas où la lésion est trop grande ou se trouve au niveau d'un espace-porte, la dureté fibreuse prédomine quelquefois, parce qu'il peut se former dans ces conditions une véritable sclérose, qui trouble le travail réparateur.

Dans toutes nos observations nous avons presque constamment trouvé à la surface du foie, au niveau de la lésion ou dans d'autres points, des taches blanches à contours mal limités, dues à l'action de l'acide phénique, qui a reflué de la piqûre au moment de l'injection ou qui est tombé accidentelle-

---

(1) Nous ne les avons observés que sur une série de préparations.

ment à la surface du viscère. Une coupe faite au niveau de ces points montre que le caustique n'a escarrifié qu'une mince lame de tissu hépatique se traduisant à l'œil par un trait blanchâtre immédiatement sous-jacent à la capsule et s'atténuant insensiblement aux extrémités.

Au niveau de ces taches ou de la lésion, nous avons souvent trouvé entre le foie d'une part, le diaphragme, l'intestin ou l'estomac de l'autre, des adhérences dont la solidité variait avec l'ancienneté de la lésion, faibles et faciles à rompre sur les cas récents, résistantes au contraire et ne se déchirant qu'en enlevant un fragment de tissu hépatique sur ceux qui étaient plus anciens.

Mais, dans tous ces cas, l'inflammation a toujours été limitée et adhésive. Une seule fois, — et ce fait, qui est relaté plus haut, est demeuré inexpliqué pour nous, — il y a eu péritonite généralisée et rapidement mortelle.

§ 2. *Expériences destinées à élucider le mode d'action de l'acide phénique.*

Avant de passer à l'examen histologique, nous devons rapporter des expériences entreprises dans le but de pénétrer le mode d'action du caustique et la nature des lésions par lui produites. Il est évident, en effet, que ce point élucidé devait être pour nous de la plus précieuse utilité pour déterminer, au moment de l'examen histologique, l'étendue et la topographie des lésions et pour mieux saisir et facilement interpréter les phénomènes réparateurs.

Les animaux qui nous ont servi à faire ces expériences étaient tués par la section du bulbe. L'abdomen rapidement ouvert et le foie bien mis en vue, nous faisions des injections phéniquées, alors que le cœur battait encore. Immédiatement

apparaissait l'escarre avec son contour arrondi ; mais, en même temps, tout autour de celle-ci et dans une étendue de 3 ou 4 millimètres, se montrait une série de petits points gris très rapprochés. Ceux-ci étaient dus à des irradiations escarrotiques, qui se faisaient à partir du centre de la lésion par les vaisseaux sanguins ou biliaires. Ce fait explique que nous ayons pu observer des lésions d'une petitesse extrême. Si, au lieu de piquer superficiellement, nous enfoncions la seringue dans l'épaisseur de l'organe, nous n'observions aucun des phénomènes précédents, et la lésion n'était appréciable à la palpation que par un certain degré d'induration. Ces diverses lésions, grises à la coupe et à contours arrondis, avaient des limites moins nettes que celles qui dataient de 24 ou 48 heures. L'escarre, très friable, se désagrégeait complètement sous l'action d'un très léger grattage, ou d'un faible filet d'eau donnant ainsi naissance à une cavité sphérique dont les parois rigides restaient béantes. A l'examen histologique on constatait sa disparition complète, et à sa place une perte de substance faite comme à l'emporte-pièce. Sur certains points, cependant, tenant encore au tissu sain, se pouvaient remarquer de petits fragments de tissu mortifié qui fixaient très difficilement la couleur, granuleux, grisâtres, et dans lesquels il était impossible de découvrir même le vestige d'un élément anatomique. Les cellules hépatiques, situées à la limite du foyer, offraient dans un protoplasme pâle un noyau bien coloré. Quelques-unes, par leur extrémité tournée vers l'escarre, étaient déchiquetées et comme ébréchées. Çà et là, trois ou quatre cellules juxtaposées ont perdu leurs contours ; elles apparaissent soudées par leurs extrémités en contact, et leur ensemble simule un véritable cordon protoplasmique avec plusieurs noyaux dans son épaisseur. Les capillaires sont tantôt vides, tantôt gorgés de sang. Certains d'entre eux ont subi une véritable déchirure, à bords effilochés, par où le sang

s'échappe. Cette rupture ne saurait être attribuée à l'aiguille, car le vaisseau rompu se trouve loin de l'escarre ; et c'est vraisemblablement la pression sanguine devenue brusquement trop forte qui a fait éclater la paroi. Dans la zone qui avoisine l'escarre, à la surface des travées cellulaires, et par conséquent en dehors des vaisseaux, se trouvent de nombreux globules sanguins déformés, qui ont dû sortir des capillaires par diapédèse ou peut-être aussi par véritable effraction. Dans certaines veines centrales, et parfois aussi, mais plus rarement, dans quelques vaisseaux des espaces-portes, se voient des thromboses.

Dans l'intérieur de l'escarre, on n'observe jamais d'épanchement sanguin. L'acide phénique exerce une vive action hémostatique sur les parois de la perte de substance. Dans un seul cas, sur de très nombreuses lésions, il s'est trouvé dans la plaie un caillot ; mais cette hémorragie, qui était située au voisinage d'un espace-porte, devait reconnaître pour cause l'ouverture d'un gros vaisseau sanguin par la pointe de la canule. Ce fait isolé et très explicable ne diminue en rien le caractère hémostatique des lésions phéniquées. Ce caractère est de la plus haute importance et suffit à lui seul pour établir la supériorité de notre méthode expérimentale sur les autres procédés employés avant nous.

Résumons-nous ces caractères des lésions phéniquées ?

Au contact de l'acide phénique au 5e le tissu hépatique est immédiatement frappé de mort. La lésion est ordinairement bien limitée, sphérique, close de toutes parts, à parois épaisses, rigides, n'ayant aucune tendance à s'affaisser, et ne saignant pas. L'escarre est molle, pulpeuse, friable, et sans caillot dans son intérieur. Elle est par toute sa périphérie en rapport avec des éléments vivants, dont l'activité formatrice, en quelque sorte surexcitée, va se manifester par une énergique prolifération.

Avec de telles lésions, la réparation est rapide et régulière et les éléments néoformés, soustraits à toute action déformante, s'offrent à l'examen dans les meilleures conditions pour être bien vus et bien décrits.

§ 3. *Etude microscopique rapide destinée à donner une vue d'ensemble des lésions au point de vue histologique*

Dans nos expériences nous nous sommes préoccupé de produire une série de lésions successivement plus anciennes et différant entre elles d'intervalles de 24 heures. Nous avons réalisé ainsi une suite non interrompue de cas expérimentaux sur lesquels il nous a été facile de suivre en quelque sorte pas à pas l'évolution du processus réparateur. Déjà, au bout de la 6ᵉ série, la plupart de nos observations étaient faites, et nous avions pu noter toutes les principales phases de la régénération. Voici la description rapide de ces séries de lésions :

Après 24 heures, perte de substance arrondie ou elliptique; rien dans son intérieur. A son pourtour et au niveau du tissu qui la borde se trouve une étroite ligne plus sombre due à des noyaux fortement colorés. Elle est violette sur les préparations traitées par l'hématoxyline, rouge sur celles qui l'ont été par le carmin ou la safranine. Déjà apparaît une ébauche de réseau à minces fibrilles connectives qui naissent de l'intervalle des travées hépatiques ou des espaces-portes et inter-acineux voisins, et dont les pointes se dirigent en rayonnant vers le centre de la perte de substance. On peut déjà reconnaître que les noyaux dont nous avons parlé, et dont quelques-uns se transforment en cellules, sont contenus dans les mailles de ce réseau. En dehors de la lésion principale et dans le tissu non détruit, au pourtour de quelques veines centrales et dans les espaces-portes et inter-acineux circonvoisins se voient des points plus fortement

colorés où l'on distingue aussi des noyaux. En somme, ici et là même prolifération nucléaire. On se rendra facilement compte de cet aspect si on se rappelle ce que nous avons dit plus haut du mode d'action de la solution phéniquée. Quelques capillaires sont vides, d'autres gorgés de sang et dilatés. Beaucoup d'hématies déformées et fragmentées sont éparpillées un peu partout sur les travées cellulaires. A quelque distance de la lésion le tissu hépatique reparaît avec son aspect normal.

Tous ces signes microscopiques sont caractéristiques. Nous les retrouverons dans leur forme fondamentale dans chacune de nos séries de préparations, mais amplifiés et accrus naturellement à mesure que la lésion devient plus ancienne.

Après 48 heures, la zone sombre périphérique est plus large et les noyaux plus nombreux. (*Pl.* I, *Fig.* 2_1) Le réseau de fibres s'est accru, et ses mailles à direction rayonnante se sont avancées plus avant dans la perte de substance dont la partie centrale est toujours vide. A cette date les cellules néoformées ont augmenté de nombre, et au delà d'elles, vers le centre de la perte de substance et dans les mailles du réseau, se trouvent des noyaux fortement colorés. Dans l'extrémité des capillaires touchant à la lésion se révèle une tuméfaction notable de leurs cellules endothéliales. Elles se colorent très fortement et semblent plus rapprochées les unes des autres qu'à l'état normal. Leur aspect ordinaire ne tarde pas à apparaître dès qu'on s'éloigne de la lésion. Toujours hématies hors des vaisseaux.

Après les 3e, 4e et surtout 5e jours, exagération des phénomènes précédents. Ici le réseau de fibres est plus développé et dans ses mailles se montrent de nombreuses cellules diversement colorées suivant les réactifs employés, à protoplasme granuleux clair et dont les plus anciennes, celles qui confinent à la zone périphérique opaque, sont parfaitement délimitées. A mesure que l'on se rapproche du centre de la perte de subs-

tance les cellules néoformées ne présentent plus de limites qui les séparent. On a alors affaire à des cordons cylindroïdes étroits de masse cytoplasmique, contenant des noyaux fortement colorés. Au-delà de ces cordons et en continuité avec eux, dans les mailles du réseau, s'aperçoivent les noyaux que nous avons précédemment signalés. Ils sont ovoïdes ou arrondis, collés contre les parois de la maille, disposés sans ordre ou figurant la section de petits canaux qui, suivant les cas, seraient coupés en long ou en travers. Plus loin, et tout à fait vers le centre de la lésion, les mailles du réseau poussent des pointes dans diverses directions. L'endothélium des capillaires est en prolifération manifeste, et des vaisseaux néoformés apparaissent entre les trabécules du tissu régénéré. Dans ces préparations, sur le pourtour du tissu régénéré et au niveau des espaces-portes et inter-acineux les plus voisins de la lésion, on remarque des traînées de petits éléments fortement colorés, qui rayonnent à partir d'un ou plusieurs gros conduits biliaires. Ce sont des néo-canalicules en voie d'évolution, et dont l'ébauche était déjà visible sur les précédentes préparations. Plusieurs d'entre eux se continuent avec les travées cellulaires anciennes ; d'autres viennent se perdre au niveau de la zone sombre qui entoure l'escarre, ou se continuent directement avec les tubes hépatiques de nouvelle formation. (*Pl.* II, *fig.* 3).

Sur toutes ces préparations les éléments cellulaires de l'ancien parenchyme et les noyaux qui occupent le centre de la perte de substance présentent des mitoses en nombre considérable. (*Pl.* III, *fig.* 12).

Les lésions plus anciennes (6e, 7e, 8e et 10e jours) ne présentent aucun phénomène nouveau ; mais le processus réparateur est en plein épanouissement. La perte de substance se rétrécit graduellement et ne tarde pas à disparaître. Sur certaines d'entre elles, le centre n'est plus vide comme sur les précédentes préparations. Il est comblé par un reliquat de tissu

escarrifié, magma granuleux, uniformément coloré, à contour irrégulier et creusé d'anfractuosités où se logent les extrémités du tissu régénéré. Dans l'intérieur de cette masse se trouvent çà et là des bourgeons protoplasmiques qui la trouent à la manière d'une vrille. Ainsi enserrée de toutes parts, l'escarre n'a pu se désagréger au moment des manipulations nécessitées pour le montage des coupes. Ces observations montrent combien cette masse nécrosée est peu résistante. Le tissu néoformé, qui est si tendre, la pénètre avec la plus grande facilité. Ces conditions, si favorables à la marche régulière du processus régénérateur, deviennent, pour la méthode des injections phéniquées, un nouvel avantage qui doit être ajouté à ceux que nous avons déjà signalés. Dans les espaces intertrabéculaires du tissu régénéré s'observent des capillaires de nouvelle formation.

Dans les cas où la lésion est très étendue, la zone périphérique à noyaux se distingue mal et le tissu néoformé se continue directement avec l'épithélium des conduits biliaires et forme autour de ceux-ci des trabécules qui rayonnent dans toutes les directions. (*Pl.* II, *fig.* 1 et 4).

Revenons un moment sur cette zone périphérique. Elle se voit bien sur les petites lésions. Au début, elle est exclusivement composée de noyaux fortement colorés ; mais, à mesure que la plaie vieillit, ceux-ci s'arrangent sous forme de tubes ; et on a alors tout autour du tissu régénéré une série de néo-canalicules qui se continuent directement avec les travées néoformées. Cette formation néo-canaliculaire ne s'observe bien que sur le pourtour des petites lésions. Nous donnerons plus tard l'explication de ce phénomène (1).

---

(1) Voir page 93 et suiv.

Dans certains cas et sous l'influence de causes qu'il est difficile de préciser, les injections phéniquées peuvent développer une véritable sclérose expérimentale. Celle-ci toutefois est très rare et ne s'est présentée à notre observation que dans une seule série de cas (lésion de 10 jours).

Enfin sur nos lésions des 15e et 20e jours il ne reste plus trace de l'escarre ; la restitution du tissu détruit est complète. Il y a eu régénération.

Les faits que nous venons de décrire peuvent s'observer sur nos trois séries de préparations. Cependant elles ne sont pas toutes également favorables à cette étude. On doit préférer celles qui ont été traitées par la liqueur de Müller ou l'alcool et l'acide picrique — mais surtout ces dernières — et qui ont été respectivement colorées par l'éosine hématoxylique et le picro-carmin. On obtient ainsi des préparations vraiment belles et d'une netteté remarquable. Les coupes traitées par la liqueur de Flemming et colorées à la safranine ne conviennent pas à cette étude. La zone nucléaire périphérique est bien colorée ; mais les noyaux aux dépens desquels se fait la régénération, et que l'on observe dans le centre de la perte de substance, sont blafards et peu visibles. Les colorations que prend le tissu néoformé sous l'influence de ces réactifs sont absolument caractéristiques. Il est rouge brique avec l'éosine hématoxylique, jaune avec le picro-carmin et rouge grenat avec la safranine. Sous l'influence des deux premiers réactifs les noyaux centraux se colorent en violet. Nous avons déjà dit que la safranine les colorait très mal. Ces électivités colorantes sont d'une importance capitale, et dès maintenant nous appelons sur elles l'attention du lecteur. Nous aurons l'occasion d'y revenir longuement. (*Pl.* I, *fig.* 1).

Le processus que nous venons de décrire ne tarde pas à rendre au foie son intégrité anatomique et fonctionnelle. Au bout de 24 heures les lésions qui n'intéressent qu'une portion

d'un lobule hépatique sont déjà réparées (1). Celles qui sont plus grandes mettent naturellement plus de temps, et celui-ci est proportionnel à leur étendue. Aussi est-il très difficile de fixer une limite au processus réparateur. Toutefois on peut dire que la restitution de l'intégrité anatomique se fait d'une manière très régulière et très rapide. Au bout de sept à huit jours à peu près, une perte de substance de moyenne étendue — celle, par exemple, qui serait produite par l'injection de 5 à 6 gouttes de solution phéniquée — est complètement et entièrement réparée.

Le tissu néoformé présente certains caractères objectifs qu'il est bon de signaler. Il tranche par sa pâleur sur l'ancien parenchyme, au point qu'à l'œil nu, sur une préparation vue à contre-jour, il est constamment possible de reconnaître, non seulement le siège, mais encore la configuration de la partie régénérée. Les nouveaux éléments cellulaires sont d'abord pâles, granuleux, très aréolaires ; mais dans la suite, à mesure que la réparation se parachève, le tissu régénéré acquiert des caractères qui tendent à l'identifier de plus en plus avec l'ancien parenchyme. Les cellules hépatiques ne sont ni aussi granuleuses ni aussi aréolaires ; elles ont acquis en même temps que plus de densité plus d'homogénéité. Enfin le cytoplasme cellulaire récupère l'électivité colorante des autres éléments du foie.

De cette description faite après un rapide examen nous pouvons tirer déjà cette importante conclusion qu'à la suite des injections phéniquées le foie devient le siège d'une active prolifération cellulaire, donnant naissance à un tissu hépatique de nouvelle formation, qui comble rapidement la perte de substance. En un mot, *il y a régénération du territoire détruit*.

---

(1) Si l'on se reporte au § 2, p. 28, on comprendra que nous ayons pu obtenir d'aussi petites lésions.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DÉTAILLÉE DU PROCESSUS HISTOLOGIQUE QUE DÉVELOPPENT LES INJECTIONS INTRA-HÉPATIQUES DE PHÉNOL.

Dès maintenant nous connaissons dans ses grandes lignes le processus histologique qui se développe dans le foie à la suite des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique. Il y a d'abord régénération du territoire détruit. C'est le fait capital. Mais en même temps apparaissent des phénomènes secondaires qui préparent ou accompagnent la régénération. Ceux-ci se voient surtout dans la zone qui entoure la perte de substance. Dans cette partie de l'ancien tissu, s'observent, en effet, des néo-canalicules biliaires, des mitoses, des déformations spéciales, des cellules hépatiques et enfin dans quelques cas, rares il est vrai, l'apparition d'une véritable cirrhose expérimentale. Il nous reste donc maintenant à étudier dans tous leurs détails ces deux ordres de phénomènes :

1° Régénération ;

2° Néo-canalicules biliaires, déformations cellulaires, sclérose expérimentale et mitoses.

I

DE LA RÉGÉNÉRATION DU FOIE

On désigne sous le nom de *régénération,* le processus histologique qui restitue, dans son intégrité anatomique et fonctionnelle, les pertes de substance d'un tissu. Il y a donc formation de nouveaux éléments identiques à ceux de l'ancien parenchyme. Tizzoni (1) distingue la régénération de la néoformation. Celle-ci serait la reproduction d'un tissu en dehors des limites de l'organe qui le contient normalement. Cette distinction, appliquée au foie, n'a qu'une importance médiocre. Ainsi la production de tissu hépatique au niveau d'adhérences épiploïques ou diaphragmatiques (2) et hors du viscère rentrerait dans le cadre de la néoformation. Or ce tissu dérive toujours de l'ancien parenchyme et se développe d'après les lois de la régénération. Il n'y a donc pas grand intérêt à conserver la distinction établie par l'auteur précédent. Quant à nous, nous emploierons indistinctement les mots de *régénération* ou de *néoformation* pour désigner le même processus.

---

(1) Uido Tizzoni. — Etude expérimentale sur la régénération partielle et la néoformation du foie. (Archives italiennes de biologie. T. III, 1883.)

(2) Sur une de nos expériences (lésion au 20^{me} jour) nous avons trouvé du tissu hépatique de nouvelle formation au niveau d'une adhérence, entre le diaphragme et la capsule de Glisson. Il avait là les mêmes caractères que dans l'intérieur du foie.

Aperçu historique

Les études expérimentales sur la régénération du foie datent de quelques années à peine, et ont été inaugurées par les recherches des auteurs italiens.

Bien avant, toutefois, des travaux expérimentaux et anatomo-pathologiques avaient été entrepris qui avaient pour but d'étudier le mode de cicatrisation des plaies hépatiques et de déterminer la nature et l'origine des éléments qui y prennent part. Quoique ces études ne se rapportent pas directement à notre sujet et qu'elles ne contiennent que bien peu de renseignements utiles, on doit les considérer cependant comme formant une période préparatoire dont l'évolution a insensiblement abouti aux recherches actuelles sur la régénération hépatique.

Cette première phase historique comprend surtout des travaux allemands. Aussi proposons-nous de l'appeler *période allemande*.

Elle commence avec les travaux de Holm (1867) (1). Cet auteur constate l'impressionnabilité très grande des cellules hépatiques aux divers agents irritants. Elles se divisent par segmentation directe, donnent naissance à un tissu de granulation qui contribue à former le pus et peuvent se convertir

---

(1) Holm. — Experimentelle Untersuchungen über die traumatische Leberentzündung. Sitzungsberichte d. Wiener Akademie. Bd. LV. Heft III, Abth. 2. 1867.

en fibroblastes et en fibres connectives. Cette dernière conclusion, évidemment erronée, est fondée sur une interprétation inexacte des faits observés. Les autres, à notre avis, sont pleinement justifiées. Ce travail est le plus important de cette période. Ceux qui viennent ensuite en succession très rapide ne font que corroborer ou infirmer les conclusions de Holm.

Nous en faisons une rapide mention.

C'est d'abord Koster (1868) (1) qui nie la division des cellules hépatiques et leur participation à la formation du pus ; puis Joseph (1868) (2), n'admettant pas la transformation des cellules hépatiques en fibroblastes. Le tissu conjonctif de la cicatrice serait toujours en continuité avec celui des espaces inter-acineux. Enfin il observe des cellules hépatiques dont les noyaux sont doubles ou en forme de biscuit ; mais il se refuse à voir dans ces phénomènes des signes de division.

Viennent ensuite les recherches de Hüttenbrenner (3). Cet auteur attribue la déformation en fuseau des cellules hépatiques à des influences purement mécaniques, mais maintient leur transformation en faisceaux de fibres connectives.

Mayer (1872) (4), Frœlich (1874) (5), Uwerski (1875) (6),

---

(1) Koster. — Untersuchungen über die Entzündung und Eiterung der Leber. Central-Blatt f. d. med. Wiss. 1868. N° 2. Januar.

(2) Joseph. — Ueber den Einfluss chemischer und mechanischer Reize auf das Lebergewebe. Diss. Berlin. 1868.

(3) Hüttenbrenner. — Ueber die Gewebsveränderungen in der entzündeten Leber. Archiv. f. micr. Anatomie. Bd. V. 1869 und Studien aus dem Institut f. exp. Path. von Stricker. 1869.

(4) Ludwig Mayer. — Die Wunden der Leber und Gallenblase ; Cap. Patholog. Anatomie. München. 1872.

(5) Frölich. — Untersuchungen zur Histologie der traumatischen Leberentzündung. Diss. Halle. 1874.

(6) Uwerski. — Zur Frage über die traumatische Leberentzündung. Virch. Archiv. Bd. LXIII. 1875.

Hofmeier (1876) (1), Buffalini (2), rejettent toute participation active des cellules hépatiques au processus cicatriciel. Le tissu inodulaire provient soit du tissu conjonctif préexistant, soit des globules blancs. D'après Tillmanns (3), tissu conjonctif et cellules hépatiques n'entrent pour rien dans la formation de la cicatrice qui serait constituée par les leucocytes. Cet auteur, cependant, a vu des signes non douteux de prolifération dans les cellules hépatiques et dans celles du tissu conjonctif.

A cette période se rattachent les travaux de Terrillon (4) sur les contusions expérimentales du foie. D'après cet auteur, la cicatrisation se ferait aux dépens des cellules péritonéales.

De cet exposé succinct nous allons dégager plusieurs faits. Il semble démontré que les cellules hépatiques ne prennent aucune part à la formation de la cicatrice. Celle-ci dérive-t-elle du tissu conjonctif inter-acineux des leucocytes ou, dans certaines circonstances, des cellules péritonéales? Le rôle des globules blancs ne nous paraît pas prouvé, et l'hypothèse de Terrillon a été démontrée inexacte par Hofmeier. Mais, et c'est un point que nous tenons à mettre en lumière, l'impressionnabilité des cellules hépatiques aux agents irritants et leur activité formative se dégage, malgré quelques contradictions, des travaux sus-mentionnés. Ce fait se trouve d'ailleurs confirmé par les

---

(1) Hofmeier. — Ueber Leberrupturen und ihren Heilungsprocess. Diss. Greifswald. 1876.

(2) Buffalini. — Sull' ascesso traumatico del fegato. Lo Sperimentale, 1878, n° 4, et aussi Central-Blatt f. Chirurgie, 1879, N° 19.

(3) Tillmanns. — Experimentelle und anat. Untersuchungen über Wunden der Leber und Niere. Virchow-Archiv, Bd. 78. 1879.

(4) Terrillon. — Étude expérimentale sur la contusion du foie. Archives de physiologie norm. et path. 2e série, t. II. 1875.

recherches anatomo-pathologiques de Thiersch (1), Kolb (2), Bœtcher (3), Cornil et Ranvier (4), Kelsch et Kiener (5), etc., qui ont constaté dans le foie humain une très active prolifération des noyaux des cellules hépatiques. Nous allons d'ailleurs le voir s'affirmer et devenir prépondérant dans la période suivante.

Celle-ci, qui nous intéresse spécialement, comprend tous les travaux publiés sur la régénération du foie. Ceux-ci sont dus surtout à des auteurs italiens. C'est pour ce motif que nous proposons de donner à cette phase historique le nom de *période italienne.*

Le premier en date est celui de Collucci (1883) (6).

Les expériences de cet auteur ont été faites sur deux cabiais et dix-sept rats blancs. Elles ont consisté en dilacérations superficielles et excisions de fragments cunéiformes et d'une partie ou de la totalité d'un lobe hépatique. La guérison s'est effectuée quelquefois par cicatrice fibreuse, mais le plus souvent par régénération partielle ou totale. Des adhérences épiploïques sont fréquemment observées au niveau ou dans l'intérieur de la plaie.

---

(1) Thiersch. — Handb. d. Chirurgie, von Pitha und Billroth. Bd. I, p. 559.

(2) Kolb. — Ueber die Rupturen der Leber. Wien. 1878, p. 20-21.

(3) Bötcher. — Ein Fall von Stichwunden der Leber nebst einigen Bemerkungen über die traumatische Hepatitis. Petersburger med. Wochenschrift. 1877. N° 42.

(4) Cornil et Ranvier. — Manuel d'histologie pathologique. 2e édit. 1884. t. II, p. 368.

(5) Kelsch et Kiener. — Note sur la néoformation des canalicules biliaires (Arch. de phys. norm. et path., t. III, 1876).

(6) Collucci.—Richerche sperimentali e pathologische sulla ipertrofia e parziale rigenerazione del fegato. Bologna. 1883. Memorie dell' Acad. d. Scienze d. Inst. d. Bologna. Seduta del 11 Febr., t. IV. Seria IV. Et aussi dans les Archives italiennes de Biologie, t. 3. 1883.

Voici les conclusions de ce travail. Les cicatrices se forment par émigration et organisation des leucocytes. Ces éléments interviennent aussi dans la régénération, et l'auteur a pu suivre tous les stades successifs de leur métamorphose en cellules hépatiques. Dans ces phénomènes, nul rôle n'est réservé aux anciennes cellules du foie, qui dans le voisinage de la plaie sont détruites et remplacées par des globules blancs. Lorsque les capillaires néoformés apparaissent, les cellules régénérées ont atteint un degré très appréciable de développement. Ils se forment aux dépens de cellules vaso-formatives à protoplasma pâle envoyant des prolongements dans toutes les directions et à noyau aplati qui paraît allongé lorsqu'il est vu de profil. Ces éléments proviendraient aussi des globules blancs. En résumé, Collucci fait jouer aux leucocytes un rôle capital dans la régénération du foie. Cellules hépatiques, tissu conjonctif et cellules vaso-formatives se forment à leurs dépens.

Bien différentes sont les conclusions de Tizzoni (1883) (1), qui a étudié la régénération sur un chien accidentellement blessé au foie au cours d'une laparotomie. Lésion ancienne de six mois. L'épiploon adhère à la plaie et se trouve en partie recouvert par une lame de tissu hépatique néoformé provenant de la blessure.

D'après l'auteur, les cellules hépatiques sont très impressionnables aux agents irritants ; elles se multiplient activement non-seulement au niveau de la lésion, mais encore à quelque distance de celle-ci. La régénération s'effectuerait d'après le même type que le développement embryonnaire par la formation de cylindres hépatiques pleins (*Lebercylinder* de Remack) issus d'amas de cellules hépatiques préexistantes et

---

(1) Uido Tizzoni. — *Op. cit.*

en voie de prolifération active. Ces cylindres à protoplasma granuleux, et à nombreux noyaux, sont légèrement tortueux et donnent naissance à des ramifications latérales multiples. Ils s'insinuent dans le tissu conjonctif réunissant les lèvres de la plaie, s'anastomosent entre eux et forment ainsi un réseau à larges mailles. Entre les trabécules conjonctives et les cylindres s'observe un petit espace clair que Tizzoni considère comme un rudiment des vaisseaux biliaires. Certains des cylindres formateurs se canalisent, leurs noyaux se transforment en cellules épithéliales et l'on assiste à l'apparition de gros canaux biliaires collecteurs. Les capillaires sanguins proviendraient de ceux de l'épiploon. Dans ce tissu néoformé ne s'observe que très rarement la disposition acineuse du foie normal. On le voit, d'après cet auteur le rôle prépondérant dans la régénération est réservé aux cellules hépatiques.

Inversement, Griffini (1), 1884, fait provenir les cylindres formateurs de l'épithélium des conduits biliaires. La cellule hépatique ne prend aucune part à ce processus réparateur. Ses expériences, faites sur des chiens et des lapins, consistent en 66 extirpations avec 30 stades divers de 24 heures à 138 jours.

La régénération débute par la prolifération du tissu conjonctif inter-acineux dont les trabécules pénètrent dans le caillot en voie de résorption et ne tardent pas à remplir la solution de continuité. Dans ce tissu conjonctif de nouvelle formation se trouvent déjà les cylindres épithéliaux envoyant dans tous les sens des ramifications qui s'anastomosent en réseau à larges mailles. Les cylindres initiaux, toujours en continuité avec les anciens canaux biliaires dont ils proviennent, sont canalisés et

---

(1) Griffini. — Étude expérimentale sur la régénération partielle du foie. (Comm. prél. Archives italiennes de Biologie, t. V).

perméables aux injections. Sur des coupes transversales ils apparaissent formés de 3 ou 4 cellules avec un orifice à leur centre. Les cellules hépatiques se différencient aux dépens de ces cordons ; d'abord petites, elles deviennent de plus en plus grosses en même temps que leurs limites s'accentuent. Leur noyau est relativement gros et se colore d'une manière intense par l'hématoxyline. Dans ces cellules on observe souvent deux noyaux et plusieurs des phases de la division indirecte. L'auteur n'a jamais vu dans les premiers moments de la régénération, la prolifération des cellules hépatiques admise par Tizzoni. Il l'admet toutefois, mais à une époque tardive, dans le parenchyme néoformé. Ce serait même ainsi que celui-ci se compléterait. Il réserve la question de la néoformation des vaisseaux sanguins, et termine enfin en concluant que le foie se régénère d'après le type du développement embryonnaire. Mais, à l'inverse de Tizzoni, il admet que les cylindres épithéliaux sont canalisés dès le début. C'est une confirmation des vues de Toldt et Zuckerkandl, qui décrivent cette disposition dans le développement embryonnaire.

Le premier, Griffini, insiste sur la nécessité d'opérer aseptiquement. Ce n'est qu'à cette condition que les interprétations sont possibles. Dans des circonstances opposées, la diapédèse des globules blancs est si abondante que l'étude des phénomènes en est forcément viciée. C'est un point capital, en effet, et sur lequel l'auteur suivant insiste avec beaucoup de raison.

Podwissozki (1) fait paraître en 1886 un important mémoire sur la régénération des tissus glandulaires. La régénération du foie s'y trouve très longuement traitée. L'auteur pose en prin-

---

(1) Podwissozki. Op. cit.

cipe que de pareilles recherches doivent se faire actuellement avec les procédés employés pour les investigations karyokinétiques. A notre avis, Podwissozki a outré cette manière de voir ; et son mémoire est bien plutôt une étude, très complète nous le reconnaissons, de la division indirecte des éléments du foie, qu'un exposé du processus régénérateur. A ce dernier point de vue, les travaux de Tizzoni et de Griffini sont autrement importants.

L'auteur a expérimenté sur des chats, des rats, des cobayes et des lapins. Il opère avec la plus rigoureuse asepsie, et fait au foie des piqûres, des incisions et des ablations de fragments cunéiformes. Les observations sont successivement faites à intervalles très rapprochés.

Les rats et les chats se remarquent par l'excessive prolifération des cellules hépatiques. Chez ces animaux, ces éléments jouent le rôle actif dans la néoformation. C'est au contraire l'épithélium des conduits biliaires qui, chez les cochons d'Inde et les lapins, serait doué de l'aptitude régénératrice.

Les cellules hépatiques prolifèrent activement et présentent tous les stades de la division indirecte. L'auteur a pu reproduire dans de très beaux dessins toutes les phases du schéma de Flemming. Cette multiplication nucléaire aboutit à la formation de grosses cellules à protoplasma clair, éparpillées un peu partout par groupes de 5 à 6, comprimant et déformant les cellules voisines qui deviennent petites et sombres. La texture du foie se trouve de la sorte profondément modifiée.

L'épithélium des canaux biliaires présente, lui aussi, une karyokinèse intense qui aboutit à la formation de néo-canalicules biliaires. Ceux-ci se transforment en cellules hépatiques suivant deux types très distincts. L'épithélium des canalicules biliaires donne naissance à de fines traînées cellulaires dont les éléments ne tardent pas à revêtir le caractère des cellules hépatiques. C'est le premier type le plus important des deux.

Dans le second mode de transformation, le contenu cellulaire des canaux biliaires se soude en amas qui rappellent l'aspect des cellules géantes (*riesenzellenœhnlichen Conglomeraten*). Plus tard ces amas se différencieraient en cellules hépatiques.

L'auteur signale de nombreuses mitoses dans les vaisseaux et dans les éléments cellulaires du tissu conjonctif.

§ I^er^. *État précis de la question de la régénération hépatique. — Critique des procédés expérimentaux employés par les auteurs précédents.*

Ici se termine cette étude analytique, où nous nous sommes efforcé d'exposer, aussi fidèlement que possible, les opinions des auteurs qui ont écrit sur la régénération du foie. Il nous reste maintenant à faire le départ entre les points définitivement acquis et ceux douteux encore ou complètement erronés. Cette critique toujours malaisée est indispensable cependant, car un historique, s'il ne veut pas se borner à une froide énumération des faits, doit contrôler les assertions, les discuter et montrer le point exact où se trouve arrivée la question en étude. Cette détermination marque le terme des progrès réalisés et devient le point de départ des recherches ultérieures.

Les travaux précédents établissent de la manière la plus évidente la réalité de la régénération hépatique. Les pertes de substance subies par le foie peuvent se réparer par l'intermédiaire d'un tissu qui reproduit à peu près tous les caractères de celui du viscère normal. Il y a restitution histologique du territoire détruit. Sur ce point, l'accord est unanime. Mais des divergences assez profondes surviennent dès qu'il s'agit de déterminer l'origine et la nature des éléments qui prennent part au processus réparateur.

D'après Collucci, la régénération se ferait aux dépens des leucocytes. C'est une erreur évidente, ainsi que nous espérons le démontrer dans la suite de ce travail. Pour Tizzoni, les cellules hépatiques seraient seules actives ; et pour Griffini, au contraire, la réparation se ferait exclusivement aux dépens de l'épithélium des conduits biliaires ; enfin ces deux dernières origines sont admises par Podwissozki.

Ces résultats ont une grande valeur, et, loin d'être contradictoires, se complètent mutuellement. Le mémoire de Collucci lui-même contient, à notre avis, des faits importants. Ainsi, les étapes successives que parcourent les prétendus leucocytes pour arriver au grade élevé de cellule hépatique sont réelles et bien observées. Supprimez l'intervention malheureuse des globules blancs, et cette description, vraie de tous points, reproduit une des phases de la formation de la cellule hépatique, que les autres expérimentateurs n'ont pas vue ou n'ont pas eu l'occasion d'observer. De ces faits, il nous est permis de tirer cette conclusion, qui doit être regardée comme définitivement acquise, que la cellule hépatique et l'épithélium des conduits biliaires sont des sources du tissu régénéré.

Mais le *mécanisme intime* de la régénération, aboutissant à la cellule hépatique, ne nous paraît pas avoir été saisi. Et cela pour plusieurs motifs.

D'abord les procédés expérimentaux employés par les auteurs précédents ne sont pas très favorables à l'étude du processus régénérateur. Par l'obligation où l'on s'est trouvé de faire la laparotomie et de porter l'instrument tranchant sur le foie, il devenait très difficile de faire une opération *absolument* aseptique. Or, cette dernière condition est évidemment indispensable, et la nécessité de sa réalisation a été reconnue par Griffini et Podwissozki.

Les microrganismes, par l'irritation incessante qu'ils provoquent, troublent le travail réparateur, dont la marche est

détruite ou profondément modifiée. La diapédèse des globules blancs, qui se mélangent aux éléments néoformés, nuit aux interprétations histologiques qu'elle rend difficiles ; et l'erreur de Collucci n'est peut-être pas due à autre chose. Mais l'asepsie parfaite, idéale, qui serait ici nécessaire, est-elle pratiquement réalisable par les procédés expérimentaux employés par les auteurs sus-mentionnés ?

La réunion immédiate peut avoir eu lieu sans qu'il soit permis de conclure que la plaie hépatique n'a pas été contaminée, et qu'il ne s'est pas développé là, si peu de temps soit-il, un processus irritatif qui, pendant quelques heures ou quelques jours, aura troublé et déformé, en quelque sorte, le travail réparateur. Or, c'est au début que doit être cherché le premier anneau de cette chaîne formative qui doit aboutir à la complète régénération.

D'autre part, avec ces procédés, les lésions hépatiques, forcément superficielles, contractent presque constamment des adhérences avec les viscères avoisinants. D'où, nouvelles causes d'erreur, par l'introduction possible d'éléments étrangers au tissu hépatique.

Les plaies produites, incisions ou excisions même cunéiformes, arrivent le plus souvent au contact par leurs faces, et la régénération se fait suivant une ligne trop étroite pour pouvoir être convenablement étudiée. De plus, dans ces plaies irrégulières, anfractueuses, obstruées par un caillot ou des éléments étrangers, le tissu néoformé, dont la tendreté est si grande, ne peut se développer librement. A chaque instant, un obstacle le comprime, l'étrangle, le segmente et toujours le déforme. De là des apparences trompeuses et la difficulté ou l'impossibilité même d'avoir une vue d'ensemble des phénomènes de réparation.

Ne serait-ce pas l'idéal de produire aseptiquement une perte de substance intra-parenchymateuse, représentant une petite

cavité où le tissu néoformé pourrait se développer à l'aise, et dont les parois n'auraient aucune tendance à s'affaisser? Ainsi seraient évités les inconvénients que nous venons d'énumérer.

La solution de ce problème difficile se trouve dans la pratique des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique. C'est grâce à cette méthode expérimentale qu'il nous a été possible de voir et d'étudier le mécanisme intime de la régénération.

II. — Etude analytique du processus régénérateur

L'examen histologique rapide que nous avons déjà fait nous permet de résumer le processus régénérateur sous la forme schématique suivante :

Au milieu d'un réseau, à minces fibrilles connectives, dont les mailles rayonnent dans diverses directions, se déposent les éléments cellulaires néoformés, qu'une zone périphérique fortement colorée sépare ordinairement de l'ancien tissu. Entre les travées cellulaires apparaissent et se développent les capillaires sanguins.

A.) Réseau connectif.
B.) Éléments cellulaires.
C.) Capillaires sanguins.

Voilà donc les éléments constitutifs du tissu régénéré que nous allons successivement étudier :

A.) *Du réseau connectif.*

On a pu voir que les divers éléments du tissu régénéré se forment à peu près en même temps. Toutefois, le réseau connectif a un développement plus rapide. Au devant des cellules néoformées se trouvent toujours des mailles vides, et au delà, des prolongements s'irradiant dans toutes les directions. Cette précocité de formation du réseau connectif s'explique suffisamment par le rôle qu'il joue dans la régénération. C'est, en effet, une charpente qui soutient le nouveau tissu et un guide qui imprime aux éléments cellulaires une orientation spéciale. (*Pl.* II. *Fig.* 1, 4).

Des fibrilles lâchement unies entre elles constituent de minces faisceaux qui se dirigent en convergeant vers le centre de la lésion. Les mailles qu'ils circonscrivent ainsi sont ordinairement très longues, et contiennent dans leur intérieur les travées hépatiques, les cordons cellulaires et les noyaux. Dans certains points du réseau, et principalement autour des veines centrales, s'observent des mailles plus étroites, elliptiques ou arrondies, dans lesquelles les cellules, circulairement disposées, circonscrivent un étroit orifice central.

Au début, ces faisceaux connectifs fixent mal les réactifs colorants ; mais, plus tard, les élections se font mieux. Avec le picro-carmin, les pointes, c'est-à-dire les fibrilles le plus récemment formées, sont colorées en jaune pâle ; les plus anciennes, au contraire, prennent une coloration rouge foncé. L'éosine hématoxylique leur donne une teinte rose tirant sur le violet. La safranine les colore en rouge très sombre, presque noir.

Dans leur épaisseur, il n'est jamais possible d'observer d'éléments cellulaires.

La question de l'origine de ces faisceaux est difficile à élucider.

Dans certains endroits, ils se continuent manifestement avec le tissu connectif des espaces-portes ou inter-acineux. Dans d'autres points, ils s'embranchent sur les espaces inter-trabéculaires et semblent naître sur les côtés des capillaires. Mais cela ne prouve pas qu'ils proviennent de ces parties du foie. Il faudrait, dans cette hypothèse, admettre qu'ils sont poussés dans l'intérieur du territoire régénéré par une sorte de *vis a tergo*. Or, lorsqu'on étudie ce réseau avec soin, on constate qu'il s'accroît par des prolongements centraux. Ceux-ci se développent dans une substance amorphe aux dépens de laquelle les fibrilles se différencient. Dans ce point-là, en effet, les colorations sont pâles, ternes et mal indiquées ; ce n'est qu'en s'éloignant vers la périphérie qu'elles s'accusent avec netteté. Nous sommes donc amené à admettre que ces faisceaux connectifs se développent *aux dépens d'une substance amorphe et en dehors de toute intervention des éléments cellulaires du tissu connectif préexistant*.

Les divers observateurs qui se sont occupés de la régénération hépatique mentionnent tous l'existence de ce réseau. C'est donc un élément constant. Mais, nulle part, il ne s'est montré avec une discrétion aussi grande que dans nos expériences. Nous ne l'avons jamais vu, en effet, acquérir les proportions considérables signalées par les auteurs précédents. C'est un mince réseau, réduit, si je puis dire, au strict nécessaire; remplissant son rôle de guide et de soutien, et n'ayant qu'une durée éphémère. Ces résultats si différents, obtenus par nous et par eux, sont imputables au mode opératoire employé. Nous avons déjà suffisamment insisté sur les défectuosités de la laparotomie. Il est inutile d'y revenir encore une fois.

La distribution topographique de ces faisceaux est intéressante à examiner. L'aspect en est un peu différent, suivant qu'on observe des pertes de substance toutes petites ou, au contraire, très étendues. Dans le premier cas, les mailles, nais-

sant du pourtour de la perte de substance, rayonnent vers le centre de la lésion. A leur point de convergence peut alors s'observer un orifice étroit de forme circulaire. C'est l'emplacement de la future veine centrale. On a ainsi l'ébauche connective du lobule hépatique (*Pl.* II. *Fig.* 1_3).

Sur des lésions plus étendues, les faisceaux, rattachés ordinairement à des espaces-portes distincts, se dirigent encore vers le centre de la lésion, mais en rayonnant dans tous les sens, à la façon des épis d'une gerbe de blé. Il y a donc une direction générale des faisceaux qui serait représentée par l'axe des gerbes connectives. Ceux-ci, prolongés, iraient aboutir au centre de la lésion. Mais, de plus, embranchées sur ces axes principaux, se trouvent des diramations secondaires qui, elles, convergent vers des points excentriques du territoire régénéré. C'est dans ces points que se dessine la charpente connective du lobule, et qu'apparaît plus tard l'emplacement de la veine centrale. Ce territoire restreint reproduit donc la distribution topographique que nous avons décrite sur les lésions de peu d'étendue. Si l'on suit ces faisceaux à partir de leur point de concours, on remarque qu'ils se rattachent à des espaces-portes distincts.

Nous pouvons donc conclure que les diverses parties de la charpente connective du lobule proviennent de sources très différentes. C'est un premier point désormais acquis. Un deuxième, non moins important, c'est que la périphérie du lobule se développe d'abord et que le centre ne se forme qu'en dernier lieu. Ces faits nous seront plus tard très utiles pour interpréter la véritable texture du foie.

Les capillaires, dont le développement est relativement tardif, apparaissent dans les parois des mailles connectives et entre les travées cellulaires.

Une fois la régénération terminée, le réseau connectif est soumis à un mouvement régressif qu'il fait disparaître.

B.) *Des éléments cellulaires.*

C'est la partie la plus importante de l'étude de la régénération. Il s'agit, en effet, de déterminer l'origine des éléments cellulaires du tissu néoformé, et d'élucider le mécanisme intime de leur développement.

Le processus réparateur, on se le rappelle, débute par une active prolifération nucléaire très visible déjà sur les bords des lésions, qui datent de quelques heures seulement. Il se forme là une zone annulaire, très fortement colorée, qui représente les premiers linéaments du tissu régénéré. Nous allons l'étudier dans tous ses détails. Comment donc est-elle constituée ? D'où proviennent les éléments qui la forment, et quelle est leur destinée ultérieure ?

§ Ier. Origine des cellules hépatiques.

Cette étude doit être faite d'après l'examen des préparations de 24 ou 48 heures (*Pl.* I, *fig.* 2_1). Sur ces lésions très récentes, cette zone se montre sous la forme d'un étroit anneau entourant toute la perte de substance. Les éléments qui la constituent sont des noyaux de 9 à 12 μ arrondis ou ovoïdes, très riches en chromatine et dépourvus d'enveloppe protoplasmique. Ils semblent disposés sans ordre apparent, diversement superposés, se touchant ou séparés par un léger intervalle. Cependant, en les examinant au niveau de la partie la plus excentrique de la zone, on constate qu'ils se continuent insensiblement avec les travées hépatiques avoisinantes, ou avec l'épithélium des conduits biliaires. Ils se colorent fortement par les divers réactifs et présentent des exemples manifestes de segmentation indirecte.

Les cellules du foie, examinées à une certaine distance de la lésion, offrent tous les caractères d'une active karyokinèse ;

dans la plupart d'entre elles se trouvent deux et même trois noyaux. Le cytoplasme a d'abord ses caractères normaux, mais bientôt il devient plus pâle, subit comme une sorte de fonte et disparaît enfin complétement au niveau des cellules qui bordent la perte de substance. Dès lors le noyau est libre et tombe en quelque sorte dans la zone que nous étudions.

L'épithélium des conduits biliaires intéressés par l'injection phéniquée prolifère aussi très activement sur les bords de la lésion, et donne naissance à des noyaux ne différant pas de ceux qui proviennent des cellules hépatiques.

Ainsi donc les éléments de cette zone annulaire naissent des cellules du foie et de l'épithélium des conduits biliaires. Ce point élucidé, une autre question se pose : Quelle est leur destinée ultérieure?

Servons-nous encore des mêmes préparations. Après 24 heures, il est toujours possible de constater qu'autour de la plupart de ces noyaux il s'est fait un dépôt de substance protoplasmique, d'abord mince, mais qui va s'épaississant de plus en plus. C'est l'ébauche des premières cellules hépatiques néoformées. Nous avons à ce moment, sur les bords de la perte de substance, deux zones concentriques. En dehors, ce sont les noyaux, en dedans les premiers rudiments du parenchyme régénéré qui va s'accroître avec une rapidité extrême. Mais tous les noyaux n'ont pas contribué à cette première formation. Certains ont échappé et se trouvent au-delà du tissu néoformé dans les mailles du réseau connectif. Se multipliant rapidement, ils marchent vers le centre de la perte de substance, laissant derrière eux les nouvelles cellules hépatiques qui se forment à leurs dépens.

Considérons maintenant des lésions plus anciennes, datant de 48 heures, 3 jours ou davantage. Ici, même configuration générale du tissu néoformé, mais de nouveaux phénomènes se dessinent avec netteté. Le tissu en voie de régénération présente trois

parties distinctes. Extérieurement et touchant à l'anneau périphérique, les cellules, qui tout à l'heure étaient à l'état d'ébauche, se sont différenciées. Elles ont des contours distincts avec un noyau central. En dedans, ces éléments se continuent avec des cordons protoplasmiques qui aboutissent aux noyaux centraux.

Avant d'aller plus loin, nous devons répondre à une objection qui se présente naturellement à l'esprit du lecteur. Ces éléments nucléaires ne sont-ils pas des leucocytes (1)? Nous répondons négativement. Avec des préparations colorées au picro-carmin ou à l'hématoxyline cette interprétation pourrait à la rigueur se soutenir. Mais, pour résoudre le problème, ces moyens d'investigation sont insuffisants et doivent être rejetés. Sous l'influence de ces réactifs, en effet, globules blancs et noyaux des éléments cellulaires du foie prennent la même coloration. Lorsque les cellules hépatiques ou biliaires sont pourvues de leur cytoplasme, la confusion est évidemment impossible. Mais, quand celles-ci, par une prolifération active, ont donné naissance à des noyaux qui, nus, s'accumulent en nombre quelquefois considérable dans un point de la préparation, — ainsi que le démontrent nos observations et celles de nombreux auteurs — ne devient-il pas évident que, pour arriver à une détermination précise de leur nature, les réactifs colorants sus-mentionnés sont insuffisants et qu'on doit avoir recours à d'autres caractères plus nets et plus précis. Dans le cas spécial qui nous occupe les moyens d'interprétation sont nombreux. D'abord, nous l'avons déjà dit, ces éléments nucléaires se continuent insensiblement avec les travées hépatiques ou l'épithélium des conduits biliaires. D'autre part, au voisinage de

---

(1) Cette discussion n'est pas oiseuse, puisque Collucci, on le sait déjà, a prétendu que les éléments régénérés dérivaient directement des leucocytes.

ces amas, dans l'intérieur des capillaires, ne se voient que très rarement des leucocytes. Ils devraient y être nombreux cependant si, par leur diapédèse, ils allaient former les éléments que nous étudions. Enfin, argument capital, sur les préparations à la safranine, il est possible de distinguer les détails de ces noyaux et de reconnaître, de la façon la plus claire, qu'ils n'ont rien de commun avec les globules blancs. Ceux-ci, en effet, sont caractérisés par le polymorphisme de leurs noyaux, ordinairement allongés, diversement contournés sur eux-mêmes, renflés en certains points et offrant de la sorte les dessins les plus bizarres et les plus inattendus. Leur structure est donc caractéristique et il devient impossible dès lors de les confondre avec les noyaux des éléments cellulaires du foie en karyokinèse. (*Pl.* III, *fig.* 11).

Si l'on compare les noyaux qui se trouvent à la périphérie de la lésion à ceux qui occupent plus tard le centre de la perte de substance, on saisit entre eux des différences remarquables de structure et de coloration. Ceux qui sont situés au pourtour de la lésion prennent les colorations ordinaires du picro-carmin, de l'hématoxyline et de la safranine. Cette dernière, après traitement par la liqueur de Flemming, fait apparaître un réseau chromatique à filaments épais et serrés.

Ces réactifs se comportent bien différemment avec les noyaux qui occupent le centre de la lésion. Le carmin les colore en beau violet, après fixation des éléments par l'acide picrique et l'alcool. (*Pl.* I, *fig.* 1, 3, 4). Sur de pareilles coupes, les détails de structure du noyau apparaissent avec une netteté remarquable. Le réseau chromatique est fin, régulier et d'une grande délicatesse. La safranine, au contraire, après fixation par la liqueur de Flemming, ne donne avec ces éléments que de mauvaises préparations. Sur aucun de ces noyaux ne se voit de nucléole.

Ainsi donc, à mesure qu'ils se multiplient, ces noyaux subis-

sent de profondes modifications de structure et acquièrent des propriétés qui doivent être considérées comme caractéristiques d'éléments jeunes et en voie de développement. Les caractères de ces noyaux persistent pendant toute la durée de la régénération, et s'observent sur toutes les phases évolutives de la cellule hépatique, pour disparaître graduellement à mesure que celle-ci vieillit.

C'est à ces éléments ainsi modifiés qu'échoit dans le processus régénérateur, le rôle essentiel, primordial. Quoique issus des cellules hépatiques ou de l'épithélium des conduits biliaires, les multiplications incessantes dont ils sont le siège ne tardent pas à leur faire perdre leurs caractères originels et à leur conférer, en quelque sorte, une identité nouvelle, que caractérisent leur structure, leur électivité colorante et l'aptitude qu'ils ont à se transformer en cellules hépatiques. C'est pour définir cet état et ces fonctions que nous proposons de les appeler *noyaux* ou *éléments formateurs.*

En résumé donc : *La régénération des cellules hépatiques se fait aux dépens des anciennes cellules du foie et de l'épithélium des conduits biliaires. Ces divers éléments, se multipliant activement, donnent naissance à de nombreux noyaux qui ne tardent pas à acquérir des caractères spéciaux, et qui se différencient plus tard en éléments du foie.*

§ 2. Développement de la cellule hépatique et mécanisme de sa formation

Dans le paragraphe précédent nous avons esquissé à grands traits le mode de formation de la cellule hépatique. Il nous reste à étudier maintenant le mécanisme intime de ce processus. D'après ce que nous avons déjà vu, les noyaux s'entourent de cytoplasme, donnant ainsi naissance à des cordons protoplasmiques qui se différencient rapidement en cellules hépatiques. On doit donc assigner au développement de celles-ci

trois stades évolutifs, qui correspondent chacun à une zone parfaitement définie du territoire régénéré. (*Pl.* I, *fig.* 1).

1° Stade de noyaux formateurs. — Zone interne (1).
2° Stade de cordons cellulaires. — Zone moyenne.
3° Stade de différenciation aboutissant à la cellule complétement formée. — Zone externe.

Nous allons suivre le processus régénérateur dans chacun de ces stades, en l'étudiant successivement au niveau des zones que nous venons de signaler.

1° *Stade de noyaux formateurs. — Zone interne du territoire régénéré.* (*Pl.* I, *fig.* 1$_{7}$.)

L'origine de ces éléments et leur mode de formation nous sont connus. D'abord accumulés sur le pourtour de la perte de substance, et reliés ainsi aux travées hépatiques et à l'épithélium des conduits biliaires dont ils dérivent, ils ne tardent pas à en être séparés par l'apparition des premières cellules régénérées qui les refoulent vers le centre de la lésion. Ils occupent dès lors la zone interne du territoire régénéré. C'est là que nous devons maintenant les examiner. Ces éléments, dont nous connaissons déjà la structure et l'électivité colorante spéciale, sont arrondis ou ovoïdes, à contours bien distincts et ont, comme les noyaux situés à la périphérie de la lésion, de 9 à 12 μ de diamètre. Ils sont contenus dans les mailles du réseau connectif, séparés les uns des autres par des intervalles très variables, disposés parfois sans ordre apparent, mais groupés le plus souvent sur les parois des mailles, en séries parallèles ou circulaires. Ils figurent ainsi la section de véritables canaux auxquels le réseau connectif sert de support. (*Pl.* II,

(1) Cette distinction en zones n'a aucune signification générale. Elle se rapporte simplement à la forme de nos lésions qui, on le sait, sont sphériques.

fig. 1, $_{3}$). Dès maintenant, nous insistons sur cette disposition tubulée qui se retrouvera successivement dans les cordons cellulaires et les travées hépatiques néoformées.

La plupart de ces noyaux présentent à un haut degré diverses phases de la segmentation indirecte. On en observe d'allongés ; certains sont en forme de biscuit. D'autres, réunis deux à deux par une étroite traînée de chromatine, représentent une haltère. Ailleurs, il en est d'autres, groupés par trois, réunis encore à leur point de contact. On doit les considérer comme dérivant du même élément. (*Pl.* I, *fig.* 3 $_{1\,2}$).

Les phénomènes de karyokinèse surtout visibles sur les noyaux les plus rapprochés du centre de la lésion, disparaissent à mesure qu'on gagne les cordons protoplasmiques.

Les plus jeunes des éléments formateurs — ceux qui touchent au centre de la perte de substance — sont complètement nus. C'est un fait que nous avons signalé en y insistant. Mais, dès qu'on se rapproche du bord de la lésion, on assiste à l'apparition graduelle du cytoplasme. Il se présente d'abord sous forme d'un réticulum à larges mailles moulées sur celles du réseau connectif, et poussant des prolongements acuminés dans diverses directions. (*Pl.* I, *fig.* 1 $_{3\,5\,6}$). Les noyaux se trouvent englobés dans ces mailles. D'abord groupés en assez grand nombre, ils ne tardent pas à être dissociés, isolés par des bourgeonnements protoplasmiques, réduits à trois ou quatre, puis à deux, à un, et reliés ainsi aux cordons cellulaires par des transitions graduelles et insensibles.

2° *Stade des cordons cellulaires. — Zone moyenne du territoire régénéré.* (*Pl.* I, *fig.* 1, 2).

Pour se rendre compte de la formation de ces cordons, il faut suivre avec soin l'apposition du cytoplasme autour des éléments formateurs. On peut voir alors les pointes d'accroissement

s'insinuer entre les noyaux, les séparer et les enserrer d'un véritable cercle. Ces limites protoplasmiques sont circulaires ou ovales et d'abord très grandes. Le noyau s'y trouve au milieu hors de tout contact. Quelquefois, cependant, il est sur les côtés et même accolé aux parois. Peu à peu l'anneau protoplasmique s'épaissit et rétrécit concentriquement l'espace clair qui le sépare du noyau. Enfin, l'accumulation protoplasmique augmentant encore, le noyau se trouve serré de plus près, et il arrive un moment où le contact s'établit entre celui-ci et le cytoplasme. Il existe donc autour de cet élément une véritable cavité sphérique, dont les rayons diminuent sans cesse jusqu'à disparition complète. (*Pl.* I, *fig.* 3, 4 et 5). Mais, comme ce dépôt s'accomplit à la fois sur une certaine étendue du tube nucléaire, il en résulte finalement un véritable cylindre de masse protoplasmique avec noyaux. (*Pl.* I, *fig.* 1, $_2$.)

Ces cylindres sont contenus dans les mailles du réseau connectif. Ordinairement on en voit un dans chaque travée. Ils sont latéralement bien limités, à bords rectilignes ou légèrement festonnés. La saillie du feston correspond alors au noyau. Leur épaisseur est variable ; minces à leur extrémité centrale, ils s'accroissent graduellement à mesure qu'on se rapproche des cellules différenciées. A leur surface s'observent de véritables bosselures par suite de l'inégale répartition du protoplasma qui s'accumule surtout sur les bords et entre les noyaux. Entre le cylindre et la paroi fibreuse de la maille peut se voir un léger espace clair qui ne tarde pas à disparaître par l'incessante augmentation du cytoplasme. Il ne représente donc pas, comme le veut Tizzoni, un rudiment des conduits biliaires, mais est de tout point semblable à celui que limiteraient entre eux deux cylindres creux concentriques et d'inégal rayon, introduits l'un dans l'autre.

Dans l'épaisseur de ces cordons sont comme sertis les noyaux colorés en violet sur les préparations picro-carminées. En

certains points du cylindre ils font un relief manifeste. Ailleurs ils ne sont visibles qu'en metttant au point pour les parties profondes du cordon. Sur des sections transversales on peut observer qu'autour des noyaux circulairement rangés, le dépôt protoplasmique circonscrit à son centre un orifice qui va se rétrécissant de plus en plus, sans toutefois jamais disparaître. (*Pl.* I, *fig.* 1_8). Nous sommes donc amené à admettre que ces cordons offrent une lumière centrale. Et il ne saurait en être autrement, puisque les noyaux qui leur donnent naissance sont disposés sous forme de tube.

En examinant les cordons à un très fort grossissement, (Zeis. Obj. Imm. homog. 1/18, ocul. 5) on constate que le contact n'est pas encore établi entre le revêtement protoplasmique et le noyau. Il existe entre eûx une véritable rigole circulaire très étroite qui disparaît au moment de la segmentation cellulaire (*Pl.* I, *fig.* 3, 4, 5).

3° *Stade de différenciation aboutissant à la cellule complètement formée. — Enveloppe du noyau. — Nucléole. — Zone externe du territoire régénéré.* (Pl. *I*, fig. 1_4).

Ces cylindres ou cordons, de longueur très variable, se continuent, par leur extrémité périphérique, avec les cellules complétement formées. On assiste en ce point à la différenciation graduelle de ces éléments. Elle s'accomplit aux dépens des cordons, qui se segmentent en petites portions à peu près égales de masse protoplasmique ayant un noyau à leur centre. Ce sont les nouvelles cellules. D'abord les lignes limites sont pâles et comme indiquées; mais bientôt elles s'accentuent vigoureusement. Rectilignes et le plus souvent d'épaisseur inégale, elles forment à leur point de rencontre des angles plus ou moins émoussés, fixent fortement la matière colorante et

tranchent sur le fond pâle des cellules. Les plans de segmentation n'isolent ordinairement qu'un noyau. Quelquefois, cependant, on en surprend deux d'englobées dans la même cellule (*Pl.* I, *fig.* 6). En même temps que ces éléments se délimitent ainsi par division du cordon protoplasmique, d'autres phénomènes apparaissent. C'est à cette phase, en effet, que le cytoplasme, subissant toujours cette sorte de force attractive que semble exercer sur lui le noyau, s'applique si exactement sur cet organe, qu'il devient impossible de distinguer entre eux aucun espace appréciable. Le noyau apparaît dès lors avec son contour nettement accusé. C'est ce contour qui est considéré comme son enveloppe. Or, il est évident que cette dernière n'appartient pas au noyau, mais est une dépendance du revêtement protoplasmique (*Pl.* I, *fig.* 3, 4, 5 et 6). Nous sommes donc amené à confirmer sur ce point spécial de la structure du noyau les opinions d'Auerbach, Strasburger et Herlwig, qui font dériver l'enveloppe nucléaire du cytoplasme. D'autre part, en considérant ce mode de formation cellulaire, ne sommes-nous pas autorisé à admettre, entre le noyau et le cytoplasme, une complète indépendance ? Il y a d'abord simple contact entre ces deux parties de la cellule. C'est un fait d'observation. Ultérieurement s'établirait-il de véritables connexions ? C'est difficile à dire. Cependant l'hypothèse contraire est celle qui se soutient le plus. S'il y avait, en effet, pénétration réciproque des deux parties de la cellule, on devrait trouver au point de fusion, sous l'influence des réactifs colorants, une zone estompée établissant la transition entre le noyau et la substance enveloppante. Or, nous avons là un contour limite d'une netteté parfaite. Quoi qu'il en soit, *il reste toujours acquis que l'enveloppe du noyau est formée par le cytoplasme.*

A mesure que le cytoplasme s'applique sur le noyau et qu'apparaît l'enveloppe de celui-ci, le nucléole se dessine et devient très manifeste (*Pl.* I, *fig.* 6). A ce moment, le noyau est

légèrement diminué de volume, le réseau chromatique moins distinct et sa coloration non plus violette, mais rouge. L'apparition du nucléole représente le stade ultime du développement de la cellule hépatique et clot la série des transformations.

Résume-t-on ces divers stades formatifs de la cellule hépatique ? *A l'origine, un noyau tout nu. Bientôt autour de lui se dépose le cytoplasme en anneau d'abord mince, puis plus épais. Celui-ci se rétrécit graduellement, se différencie et s'applique exactement sur le noyau. En même temps apparaît le nucléole. C'est la fin. La cellule est dès lors pourvue de tous ses éléments constitutifs.*

§ 3. Caractères et arrangement des cellules hépatiques néoformées.

Les cellules hépatiques néoformées sont irrégulièrement cuboïdes ou minces et aplaties. Leur protoplosma, doué d'électivités colorantes spéciales, est granuleux, clair et d'apparence aréolaire. Il ne contient jamais ni graisse, ni pigment. Ces cellules sont relativement plus volumineuses que celles de l'ancien tissu. Les dimensions de leur plus grand diamètre oscillent entre 20 et 30 μ.

Dans leur intérieur se voient, en certaines préparations, des hématies plus ou moins altérées et reconnaissables encore à leur contour circulaire. Leurs bords, très nettement limités et formés d'une ligne fortement réfringente, sont ovalaires ou elliptiques, mais surtout polygonaux, à angles mousses. Elles possèdent le plus ordinairement un et quelquefois, mais très rarement, deux noyaux dont l'intensité de coloration est variable. Ces éléments sont contenus dans les mailles du réseau connectif, et, sur les coupes se présentent, suivant les cas, sous forme de groupements circulaires ou de travées à direction rayonnante.

Dans les travées, les nouvelles cellules hépatiques ont leur grand diamètre parallèle à l'axe de la maille connective. Elles

sont ordinairement disposées sur une coupe, deux par deux, côte à côte et juxtaposées par leurs grandes faces. D'autres fois, sur le milieu de la travée, se voit une cellule limitée, de chaque côté, par deux autres dont les bords seuls sont visibles. C'est dire qu'elles sont situées de champ sur les parties latérales de la travée. En faisant varier le point, on observe d'autres cellules sous-jacentes. Ces travées ont donc une forme véritablement cylindroïde. Leur extrémité centrale se continue, nous le savons déjà, avec les cordons cellulaires. Par leur autre bout, elles sont en rapport avec des canaux biliaires anciens ou de nouvelle formation. L'union entre ceux-ci et les travées hépatiques néoformées se fait par véritable inosculation.

Sur les groupements circulaires qui représentent les coupes transversales des travées, les cellules, au nombre de cinq ou six, sont en forme de coin, leur base dirigée en dehors et leur sommet correspondant au centre. Là se trouve un orifice circulaire, elliptique ou anguleux, dont le calibre varie depuis 10 à 12 μ jusqu'à 1 μ. (*Pl.* II, *fig.* 5).

Sur certaines préparations dans cet orifice central très élargi se trouvent des globules sanguins. Il semblerait, dès lors, naturel de penser qu'on a affaire à la section d'un vaisseau coupé en travers. Cette interprétation ne se soutient pas cependant, lorsque, sur une série de cellules ainsi circulairement disposées, on considère que le calibre de la lumière se rétrécit graduellement, et que les globules qui s'y trouvent contenus diminuent de nombre pour finir par disparaître complètement. Sur certaines de ces coupes, on constate, entre les cellules dont les sommets se touchent presque, deux ou trois hématies retenues là, en quelque sorte, par la pression des extrémités cellulaires. La présence de globules sanguins en ce point est liée au développement cellulaire, et sera, croyons-nous, suffisamment expli-

quée lorsque nous étudierons le mode de formation du cytoplasme.

De cette étude nous devons conclure que les travées hépatiques, de même que les cordons cellulaires et les noyaux, sont canalisés. Ces diverses parties élémentaires, qui correspondent aux phases évolutives de la cellule hépatique, sont disposées sous forme de tube continu, dont l'aspect extérieur et la forme varient, suivant le point que l'on considère, composé là de noyaux, ici de masse cytoplasmique, et plus loin de cellules complètement différenciées.

§ 4. Des tubes hépatiques néoformés.

Cette évolution formative donne naissance à de longs cylindres cellulaires pourvus d'une lumière centrale Ce sont les *tubes hépatiques*. (*Pl.* II, *fig.* 6). Leur longueur, ordinairement considérable, ne peut être exprimée par aucun chiffre précis. La plupart d'entre eux sont encore en voie d'évolution ; et pour ceux dont le développement est complet, il est toujours difficile de déterminer si l'extrémité qu'ils présentent n'est pas artificielle et due à une section transversale ou oblique. Pour toutes ces raisons, il existera toujours un certain degré d'incertitude dans l'appréciation de leur longueur. Nous disons, toutefois, qu'ils peuvent atteindre 25 et 30 centièmes de millimètre de long. Leurs dimensions transversales s'apprécient facilement, mais sont soumises à beaucoup de variations. Elles oscillent entre 35 et 45 μ. Ils sont rectilignes ou très légèrement flexueux, serrés les uns contre les autres et séparés par les trabécules connectives, ou par d'étroits intervalles qu'occupent les capillaires sanguins. Leurs bords, nettement accusés, se renflent légèrement au niveau des noyaux et peuvent ainsi acquérir un aspect onduleux. On connaît la structure histologique de ces tubes. Sur certains d'entre eux, les cellules hépatiques ne sont pas encore

différenciées ; sur tous, les noyaux sont fortement colorés. Nous nous occuperons plus loin de leurs connexions et de leur distribution topographique.

§ 5. Des électivités colorantes du tissu néoformé.

Le tissu néoformé est remarquable par les colorations qu'il prend sous l'influence de l'éosine hématoxylique et du picro-carmin. Les éléments formateurs et les noyaux des cordons cellulaires et des cellules différenciées se colorent en violet sous l'influence de ces deux réactifs. La réaction violette du carmin est surtout caractéristique. On ne l'observe pas, en effet, sur l'ancien tissu ; et, dans le parenchyme régénéré, elle disparaît graduellement et vire au rouge sur le noyau des cellules déjà différenciées depuis quelque temps. (*Pl.* I, *fig.* 1). Cette coloration est donc spéciale aux jeunes noyaux ; dès que ceux-ci vieillissent, elle se transforme. Vauthier (1), dans sa thèse, signale des noyaux qui donnent naissance aux cellules hépatiques. Ils se colorent aussi en violet sous l'influence du carmin.

Mais ce sont surtout les colorations du cytoplasme qui sont caractéristiques. Celui-ci, qu'on le considère sur les pointes d'accroissement, les cordons cellulaires ou les cellules différenciées, se colore en rouge brique par l'éosine, et en jaune sous l'influence du picro-carmin. Sur les cellules néoformées, ces colorations sont peu intenses (2). A mesure que l'élément régénéré vieillit, elles disparaissent et font place aux électivités colorantes propres au tissu hépatique normal. Dans le paragraphe suivant nous exposerons les causes de ces colorations spéciales.

---

(1) Vauthier. — Contribution à l'étude du développement du foie. — Thèse de Paris, 1884.

(2) Voir pour tous ces détails de coloration, nos diverses planches.

§ 6. Origine et mode de formation du cytoplasme cellulaire

Dans la régénération, le noyau joue le principal rôle. C'est lui qui établit une filiation non interrompue entre le nouveau et l'ancien tissu. Le cytoplasme, au contraire, est une formation postérieure et indépendante, puisqu'il ne dérive pas de celui des anciennes cellules hépatiques. Qu'on se souvienne, en effet, que nous l'avons vu disparaître au moment de la multiplication nucléaire, et que nous avons assisté plus tard à sa réapparition. La question de l'origine du cytoplasme se pose donc. Comment se forme-t-il ?

Nous avons été assez heureux pour pénétrer jusqu'à un certain point le mécanisme de cette formation. Disons-le de suite, les hématies joueraient dans ce processus le principal rôle. C'est à leurs dépens que se forme la substance cytoplasmique. Voici les faits sur lesquels nous étayons cette assertion :

Nous avons déjà dit que les colorations du cytoplasme des cellules hépatiques néoformées étaient peu intenses. Ceci n'est vrai que pour les cellules déjà anciennes. Mais, si l'on s'éloigne de ces éléments pour examiner les cordons cellulaires et surtout les pointes d'accroissement du cytoplasme que nous avons vu pénétrer entre les noyaux, et les isoler les uns des autres en leur formant une limite annulaire, on observe de tout autres phénomènes. Ceux-ci, en effet, sont très fortement colorés et, comme les cellules, d'une manière toute spéciale par les divers réactifs que nous avons employés. Avec le picrocarmin, on a une belle coloration jaune tirant sur le vert dans certains endroits. Ce n'est pas là la teinte que prennent les cellules hépatiques anciennes. Avec l'éosine hématoxylique, cordons et prolongements cytoplasmiques sont colorés en rouge brique. Avec la safranine, c'est en rouge grenat. Or ces

diverses colorations sont celles que chacun de ces réactifs donne respectivement aux hématies. On sait, en effet, que celles-ci, jaunes avec le picro-carmin, sont rouge brique avec l'éosine et rouge grenat avec la safranine. Cette dernière substance donne aux globules rouges une coloration si intense qu'elle résiste aux agents décolorants les plus énergiques. La coloration rouge du cytoplasme nouvellement formé présente des caractères identiques; elle ne disparaît pas, même avec des mélanges d'alcool et d'acide chlorhydrique assez forts. Après cet énergique traitement, au contraire, le protoplasma des cellules hépatiques anciennes et même nouvelles est tout à fait décoloré et ne présente qu'une teinte blafarde. Ces colorations sont surtout intenses au niveau des cylindres hépatiques et des pointes d'accroissement du cytoplasme. Elles s'atténuent à mesure qu'on se rapproche des cellules de l'ancien parenchyme, où elles disparaissent graduellement.

Quelle signification donner à cette électivité spéciale qui s'écarte si fort de ce que l'on observe ordinairement? La difficulté peut paraître insurmontable. Elle s'explique très suffisamment cependant si nous admettons que le cytoplasme se forme aux dépens des hématies. C'est la présence de celles-ci plus ou moins modifiées qui détermine ces colorations. Si, plus loin, elles disparaissent, on doit admettre que, sous l'influence des réactions chimiques qui constituent la nutrition, le globule rouge a subi de telles modifications qu'il ne reste plus trace de sa constitution première.

Ce fait si remarquable, que des substances colorantes très distinctes se comportent, dans leur action sur les pointes cytoplasmiques, comme si l'on avait affaire à des hématies, a la valeur d'un argument qui nous paraît sans réplique. On ne peut, en effet, arguer d'une coïncidence, d'un hasard de préparation. Ces considérations seraient donc amplement suffisantes pour légitimer nos conclusions. Mais il y a plus. L'examen

histologique nous permet de constater d'une façon péremptoire la réalité du processus.

Si, en effet, on étudie avec soin les prolongements cytoplasmiques, on s'assure très facilement que dans leur épaisseur se trouvent des hématies fragmentées ou pourvues encore de leur contour circulaire. Ces pointes d'accroissement se continuent avec des globules rouges disposés bout à bout, ou groupés par deux ou trois, et soudés ensemble à leur point de contact. Ces éléments n'ont pas tous le même diamètre ; presque toujours leur partie déprimée a disparu et à leur centre se trouve un orifice plus ou moins régulier. A côté de ceux-ci, et mélangés aux noyaux, s'en trouvent d'autres avec leurs caractères normaux. (*Pl.* I, *fig.* $1_{5\,6}$).

Sur d'autres préparations, nous avons encore pu saisir sur le vif la transformation des hématies en cytoplasme. Ici, le mécanisme de la formation est un peu différent, mais reste toujours fondamentalement le même. Dans un réseau connectif, à mailles allongées ou arrondies, se trouvent des globules entassés. Bientôt, sur le bord des mailles, émergeant du sein des hématies, apparaissent les rudiments du cytoplasme, dont le dépôt se fait constamment autour d'un noyau. C'est d'abord un petit point qui s'étend peu à peu, se limite et se transforme définitivement en cellule. Cette formation se répétant pour chaque élément, et dans des points très rapprochés, la préparation représente les dessins les plus bizarres. A mesure que la cellule se forme, les hématies se trouvent refoulées et comme comprimées. Elles sont entassées, agglutinées, repliées sur elles-mêmes et diversement coudées. Cette apparence ne saurait être imputée aux réactifs, puisque sur la même préparation et dans des vaisseaux les globules conservent leur aspect ordinaire. (*Pl.* II. *fig.* 2). (1).

---

(1) Sur cette figure, le noyau des cellules n'est pas visible. C'est

Sur les bords de l'ébauche cellulaire, les hématies sont en continuité directe avec le cytoplasme. Dans l'intérieur même de la cellule en voie de formation, et dans son épaisseur, se voient des globules plus ou moins modifiés, mais reconnaissables encore à leur contour circulaire. Ici ils sont complets ; là fragmentés et en forme de croissant, adossés plusieurs ensemble par leur convexité, et figurant de la sorte une étoile à rayons courbes. Dans certains points, les amas globulaires se sont détachés, et le bord de la cellule, en voie de formation, apparaît avec netteté. On se rend alors bien compte de la continuité du cytoplasme avec les hématies. Ce bord, en effet, n'est pas régulièrement limité; il est aminci, comme déchiqueté, et présente des globules fragmentés ou complets, incorporés à la substance cytoplasmique, et libres par le côté adjacent aux globules disparus.

Sur le déclin de ce travail formateur, les hématies ont à peu près complètement disparu ; mais on peut fréquemment en apercevoir une, deux ou trois pincées en quelque sorte dans les interstices des cellules, ou dans le point de convergence de leurs sommets, dans les groupements circulaires. (*Pl.* II, *fig.* 5). C'est cette disposition que nous avons signalée plus haut en y insistant, à propos de la description des cellules hépatiques néoformées. La cavité centrale que l'on observe sur les coupes transversales des travées n'est donc pas celle d'un capillaire sanguin, et les globules qui s'y trouvent doivent être considérés comme un reliquat non employé pendant le développement cellulaire. Ailleurs, tout globule a disparu. La simple vue des préparations donne l'impression de la réalité du processus formateur.

---

dû, probablement, à la densité du cytoplasme. Il apparaît avec la plus grande netteté lorsque ces coupes sont traitées par l'aci de acétique ou la potasse.

On a pu remarquer que ce mode d'apposition cytoplasmique diffère de celui que nous avons pris comme type dans notre précédente description. Le dépôt se fait immédiatement sur le noyau. Nous pensons que cette différence, toute superficielle d'ailleurs, tient au grand nombre d'hématies épanchées dans le réseau connectif, autour des éléments nucléaires (1). Ce mode d'application du cytoplasme est très rare ; nous ne l'avons observé que sur une série de nos préparations.

Dans son développement, le cytoplasme s'accroît par des pointes, qui s'insinuent entre les noyaux, les isolent, les entourent et leur forment bientôt un revêtement complet. Le mécanisme de cette sorte d'*enrobement* a été exposé plus haut; je n'y reviens pas. Ces pointes, outre leur coloration, présentent des caractères objectifs qui méritent d'être signalés. Elles sont conoïdes sur des coupes ; leur surface est irrégulière, hérissée de petites saillies cylindriques, rectilignes ou courbes et qui ne sont autre chose que les vestiges des hématies non complètement disparues. Cet aspect s'atténue à mesure que l'on s'éloigne des pointes ; et déjà sur les cordons, mais surtout au niveau des cellules différenciées, la structure du cytoplasme a acquis de l'homogénéité.

Les hématies qui font les frais de cette formation cytoplasmique sont épanchées dans le réseau connectif au milieu des noyaux. Elles sont dès lors soustraites en quelque sorte au mouvement circulatoire, et cette circonstance devient très favorable aux transformations que nous venons de décrire.

---

(1) La lésion qui nous a permis de faire ces observations datait de 10 jours. Elle avait porté au niveau d'un espace-porte, et dans son intérieur se trouvait un caillot sanguin. Il est donc permis de conclure que des vaisseaux relativement volumineux avaient été divisés. Cela expliquerait le grand nombre d'hématies épanchées dans le réseau connectif.

Le globule ne conserve pas son intégrité dans le cytoplasme. Il ne tarde pas à disparaître complètement sans laisser de trace sous l'influence d'un véritable acte nutritif qui se fait à ses dépens. Les colorations dont nous avons parlé, et qui vont en se dégradant insensiblement à mesure qu'on s'éloigne des pointes d'accroissement, témoignent de la dislocation graduelle et bientôt complète de sa structure chimique. Nous reviendrons plus loin sur les conséquences de ce fait, dont l'importance physiologique est si haute.

Le cytoplasme se développe donc aux dépens des hématies. Mais on doit envisager le rôle des globules rouges à un autre point de vue. Ils contribuent à la croissance et au développement de la cellule déjà différenciée. Si, en effet, on examine avec soin ces éléments, on en trouve toujours quelques-uns dont le cytoplasme contient dans son intérieur des hématies plus ou moins altérées. On doit conclure de cette observation que celles-ci interviennent dans l'accroissement et la nutrition des nouvelles cellules hépatiques.

§ 7. De la signification histogénétique des colorations spéciales au tissu néoformé.

Revenons un instant sur les colorations dont nous avons parlé. Elles s'observent exclusivement sur les parties du tube hépatique en voie de formation. Très intenses sur les pointes cytoplasmiques et les cordons cellulaires, elles s'atténuent au niveau des cellules différenciées. D'autre part, on ne les voit jamais sur les cellules hépatiques de l'ancien parenchyme. Ces colorations sont donc spéciales aux éléments néoformés ou en voie de développement. Bien et dûment constatées, elles ont une vraie signification histogénétique.

Et il résulte de ce fait, que toutes les fois qu'on les rencontrera sur des cellules hépatiques avec des caractères nettement accusés, on sera en droit de conclure que celles-ci

représentent des éléments néoformés. Cette déduction a son importance, puisqu'elle permettra d'assigner désormais leur véritable signification à certaines colorations des cellules hépatiques passées jusqu'ici inaperçues ou restées incomprises.

Dans les nodules adénomateux, sur des coupes colorées au picro-carminate, le cytoplasme des cellules prend une couleur jaune d'or très intense. MM. Kelsch et Kiener, qui signalent ces colorations, les attribuent à la bile infiltrant les éléments cellulaires (1). A notre avis cette interprétation n'est pas la vraie, et cette couleur jaune, due à l'acide picrique, est liée à une formation cellulaire récente. Elle est l'indice d'un processus histogénétique. Et, en effet, dans ces sortes de lésions il y a multiplication cellulaire très intense. Si, au lieu de picro-carmin, on traite ces tumeurs par l'éosine, on obtiendra certainement une couleur rouge brique des éléments cellulaires. On le sait, et nous le répétons, ce qui détermine ces électivités colorantes, c'est l'hématie aux dépens de laquelle se forme le cytoplasme.

Dans un autre mémoire, ces mêmes auteurs, à propos de la pathogénie des néo-canalicules biliaires, décrivent des cellules hépatiques fortement colorées en jaune et les considèrent comme se transformant en épithélium des néo-canalicules biliaires. Encore une interprétation que nous ne pouvons admettre. Toujours en nous fondant sur la signification de cette électivité spéciale, nous devons conclure que ces cellules sont récemment formées, et dès lors peut-on soutenir qu'elles se

---

(1) Kelsch et Kiener. — Contribution à l'histoire de l'adénome du foie, et Note sur la néoformation des canalicules biliaires dans l'hépatite. Les deux mémoires, *in* Archives de physiologie normale et pathologique, 2e série. T. 3, 1876.

transforment en épithélium des néo-canalicules ? Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point dans un chapitre spécial.

De cette étude il résulte donc que le *cytoplasme des cellules hépatiques néoformées se développe aux dépens des hématies. Ce processus est démontré par l'examen histologique direct et des colorations spéciales. Celles-ci, observées au niveau des pointes cytoplasmiques, des cordons cellulaires et des cellules différenciées, sont celles que présentent normalement les globules rouges. Elles sont jaunes avec le picro-carmin, rouge brique avec l'éosine, et rouge grenat avec la safranine. Elles ont leur maximum d'intensité au niveau des pointes cytoplasmiques, s'atténuent graduellement à mesure que l'on s'approche des cellules complètement formées, et disparaissent sur les éléments cellulaires de l'ancien parenchyme. Ces dégradations de l'électivité colorante témoignent de la dislocation graduelle et bientôt complète de la structure chimique de l'hématie. Elle est, non pas dissoute dans le cytoplasme, mais en quelque sorte digérée. Comme corollaire de ces faits on peut dire que ces diverses colorations sont spéciales aux éléments hépatiques néoformés. Elles ont une vraie signification histogénétique. Toutes les fois, donc, qu'on les observera avec netteté, sur des cellules hépatiques, on pourra conclure que celles-ci se sont récemment formées ou sont en voie de développement.*

C. — *Capillaires sanguins*

L'apparition des capillaires sanguins dans le tissu néoformé est un peu en retard sur celle du réseau connectif et des cellules hépatiques. D'après Collucci, ils se formeraient aux dépens de cellules vaso-formatives à prolongements multiples, et qui dériveraient, comme l'on sait, des globules blancs. Griffini signale, entre ses cylindres épithéliaux, l'existence de

cellules ovoïdes ou allongées qui proviendraient probablement, dit-il, de vaisseaux en voie de formation.

Podwissozki se contente de mentionner la présence de mitoses dans l'endothélium des capillaires, sans s'occuper autrement de leur mode de régénération.

Les phénomènes suivants, que nous avons très nettement constatés sur nos préparations, nous permettront, pensons-nous, de nous faire une opinion à ce sujet. Sur les lésions de 24 heures, dans l'extrémité des capillaires qui avoisine la perte de substance, se trouvent des noyaux volumineux, fortement colorés, en voie manifeste de segmentation indirecte. Après 48 heures, ils sont plus rapprochés les uns des autres, et augmentent de nombre à mesure qu'on gagne les bords de la lésion. Dans l'intérieur de celle-ci, ces éléments endothéliaux se suivent très bien, à leur forme ovoïde et allongée, au milieu des noyaux de la zone périphérique qu'ils traversent pour gagner dans le territoire régénéré l'intervalle qui sépare deux travées hépatiques (*Pl.* I, *fig.* 2 ,).

Dans le territoire régénéré, ils sont situés dans l'intervalle de deux travées hépatiques et dans l'épaisseur des faisceaux connectifs qui leur servent de soutien. Au niveau de leur bout central les noyaux endothéliaux se multiplient activement et déterminent ainsi l'allongement du vaisseau. Le développement des capillaires est toujours en retard sur celui des nouvelles cellules hépatiques, ainsi que l'avait déjà constaté Collucci (1).

Sur les préparations à la safranine, les cellules endothéliales des capillaires, dans la zone qui avoisine la lésion, se voient en prolifération très active et présentent surtout diverses phases de la segmentation indirecte. Autour de ces noyaux

---

(1) Collucci. — *Op. cit.*

ainsi en karyokinèse, il n'est plus possible de découvrir de zone cytoplasmique (*Pl.* III, *fig.* 12_2). Cette observation a été faite aussi par Podwissozki (1).

En résumé, ici, comme pour les cellules hépatiques et biliaires, il y aurait multiplication nucléaire de l'endothélium des anciens vaisseaux, avec disparition de l'enveloppe protoplasmique des cellules. Ces noyaux néoformés se transformeraient dans la suite en cellules endothéliales, qui reconstituent les capillaires.

Les capillaires néoformés se développent constamment à partir des vaisseaux-portes et la veine sus-hépatique se forme toujours en dernier lieu. Ils sont situés dans les espaces intertrabéculaires, sur les côtés des tubes hépatiques qu'ils flanquent, et dont ils partagent la distribution topographique.

Pendant toute la durée de la régénération, le tissu néoformé est dépourvu de circulation. Et ce fait se comprend facilement. L'extrémité par laquelle se développent les capillaires, située dans l'épaisseur de la travée connective, n'est pas perméable. On a là de véritables vaisseaux borgnes ; les communications ne sont pas rétablies entre les branches-portes et les veines sus-hépatiques. La circulation ne peut donc se faire ; et cette disposition explique très bien que le nouveau tissu soit si peu irrigué, et que l'on n'observe que de rares hématies dans l'intérieur des capillaires néoformés. Les globules sanguins, qui se trouvent dans les mailles connectives et aux dépens desquels se forme le cytoplasme, sont peu nombreux et doivent sortir des vaisseaux par diapédèse. Une fois la circulation rétablie, les capillaires, d'abord très étroits, se dilatent et la pression sanguine ne tarde pas à faire subir au tissu néoformé des déformations qui lui font perdre sa régularité primitive.

---

(1) Podwissozki. — *Op. cit.*, p. 313. « Das Zellprotoplasma ist gewöhnlich nicht zu sehen. »

III. — De la distribution topographique du tissu régénéré

L'étude analytique du tissu régénéré est terminée, passons maintenant à celle de sa distribution topographique. C'est un point du plus haut intérêt pour nous, puisqu'il nous permettra de conclure que le foie doit être considéré comme une véritable glande en tubes composée. Nous avons établi que le tissu régénéré se développe sous forme de tubes épithéliaux contenus dans les mailles du réseau connectif. Quels sont les rapports de ces tubes, leur direction, leur origine et leurs terminaisons ?

Lorsqu'on examine une coupe de foie normal d'un animal adulte, la texture du tissu reproduit la configuration connue du lobule hépatique. Au centre la veine sus-hépatique, et tout autour les éléments cellulaires sous forme générale de travées rayonnantes, mais si fréquemment anastomosées entre elles, qu'elles figurent plutôt un véritable réseau dont les mailles engaînent les capillaires sanguins. A la périphérie, un contour circulaire, limite du lobule, très visible, surtout chez certaines espèces animales. Çà et là des intervalles inter-acineux ; puis enfin les grands espaces-portes avec leurs vaisseaux sanguins et biliaires.

Bien différent de cela, se trouve être l'arrangement du tissu régénéré. Sur une coupe, les tubes hépatiques se présentent en section longitudinale ou transversale. Leur direction diffère suivant les points que l'on considère, ici rectilignes, là courbes et convergents ou divergents. Ils apparaissent juxtaposés et le plus ordinairement séparés les uns des autres par des intervalles étroits qu'occupent les capillaires sanguins. Sur de petites lésions on peut remarquer qu'ils se continuent par leur

extrémité périphérique avec des canaux biliaires de nouvelle formation (1). (*Pl.* II, *fig.* 3). Mais pour acquérir des notions plus précises sur leur disposition, leur origine et leurs rapports réels, on doit examiner le tissu régénéré sur des préparations où la perte de substance offre une étendue assez considérable. (*Pl.* II, *fig.* 1).

En étudiant de telles lésions avant leur réparation complète, on remarque que les tubes hépatiques, loin d'être disposés au hasard, présentent des groupements parfaitement définis. Dans chacun de ceux-ci, les tubes cellulaires ont la même orientation par rapport aux autres points de la préparation, s'offrent tous au même degré de développement, et présentent des colorations identiques, de telle sorte que, comme ces caractères sont sensiblement différents d'un groupement à un autre, on est conduit à admettre que ces diverses parties forment des systèmes indépendants ayant une évolution et une origine distinctes.

Si l'on examine ces territoires au point de vue de l'origine des tubes hépatiques, on peut faire une série d'observations qui permettent d'élucider ce point de la manière la plus satisfaisante. D'abord certains d'entre eux se trouvent isolés au milieu des autres, et il n'est pas possible de leur découvrir une provenance. Dans ces cas-là, il est logique de penser que la coupe les a détachés de leur origine. De ce chef donc, nous ne pouvons tirer aucun élément d'appréciation.

Mais il est d'autres cas assez nombreux où les tubes cellulaires peuvent être suivis jusqu'à un conduit biliaire, sur lequel ils s'embranchent, à la manière de feuilles sur leur tige. Dans des cas favorables, et lorsque la coupe s'est faite parallèlement à l'axe du canal, on peut voir qu'à partir de celui-ci comme

---

(1) Ce rapport a été déjà signalé p. 34 . Nous y reviendrons p. 93 où nous expliquerons leur mécanisme de formation.

centre, ils rayonnent dans toutes les directions sans jamais s'anastomoser entre eux (*Pl.* II, *fig.* 4). Leur longueur est ordinairement considérable ; ils sont rectilignes ou légèrement flexueux, et ont des contours bien limités. Ces tubes sont en continuité directe avec l'épithélium des conduits biliaires ; et le passage d'un élément cellulaire à l'autre se fait par des transitions graduelles et insensibles. Leur partie adhérente, toujours la plus ancienne, présente, suivant les cas, des cellules plus ou moins développées, tandis que sur leur extrémité périphérique en prolifération active se voient des cordons cellulaires et des noyaux formateurs. Leur développement se fait donc à partir du conduit biliaire qui leur sert de pédicule commun, et dont ils doivent être considérés comme les irradiations terminales. L'ensemble de ces tubes représente ainsi un véritable pinceau emmanché sur le conduit excréteur. Par leur périphérie, ces groupements se mettent en contact avec des groupements voisins, enchevêtrent quelquefois leurs tubes mais ne les fusionnent jamais au point de s'anastomoser. Ces petits territoires hépatiques sont donc indépendants les uns des autres ; ils ont une véritable autonomie et se développent tous suivant le même type. Ce sont eux qui comblent la perte de substance.

D'autre part, si l'on suit par leur extrémité centrale les conduits biliaires qui donnent naissance aux tubes hépatiques, on peut voir qu'ils se relient par des anastomoses successives aux gros conduits des espaces-portes. Les territoires que nous venons d'étudier sont donc appendus aux ramifications terminales des conduits excréteurs de la bile. Ils représentent les véritables lobules du foie ; et ce viscère doit être considéré comme une glande biliaire en tubes composée.

Nous sommes donc amené à comprendre la texture du foie d'une façon très différente de celle qui est exposée dans les livres classiques. C'est la confirmation de la théorie de

Sabourin par des preuves tirées de l'étude de la régénération hépatique. Nous reviendrons bientôt sur ce point avec plus de détails. Pour le moment, continuons l'examen topographique du tissu régénéré, et suivons le nouveau lobule dont nous venons d'admettre l'existence, dans sa marche vers un développement complet. On va assister à l'apparition de nouveaux phénomènes.

Sur une coupe on peut voir que les tubes hépatiques issus de lobules biliaires (1) voisins convergent ordinairement les uns vers les autres. Ils sont groupés autour d'un point central vers lequel ils se dirigent à mesure qu'ils se développent. Entre eux se trouve d'abord un large espace vide qui va se rétrécissant de plus en plus, et qui disparaît bientôt tout à fait. A leur point de convergence, se dessine enfin un orifice circulaire qui représente la coupe de la veine centrale. Nous avons déjà signalé ce mode de formation à propos de l'étude du tissu conjonctif (2). Sur certaines coupes les lobules biliaires semblent se confondre par leurs faces juxtaposées et il n'est plus possible de découvrir leurs limites respectives. Mais dans d'autres cas ils sont séparés par l'interposition des branches originelles des veines sus-hépatiques qui, situées entre les lobules biliaires, en dessinent les limites avec netteté. Au terme de ce processus on a un nouveau groupement des tubes hépatiques autour de la veine centrale, et comme les connexions originelles de ceux-ci avec les conduits biliaires générateurs ne sont plus qu'imparfaitement visibles, ce nouvel aspect, se

---

(1) Nous donnerons aux lobules hépatiques que nous avons précédemment décrits le nom de *lobules biliaires*. Cette désignation, empruntée à Sabourin, a le grand avantage de bien définir leur nature, leurs connexions les plus importantes, et de les distinguer très nettement du lobule classique.

(2) Voir page 51 et suiv.

présentant seul avec netteté à l'examen histologique, a déterminé la description classique du lobule hépatique. Mais celui-ci, on vient de le voir, est formé de parties empruntées à des lobules biliaires très distincts ; il se développe de la périphérie vers le centre, et la veine à laquelle on fait jouer un rôle si important au point de vue descriptif, puisqu'on la considère comme le pédicule du lobule, se forme la dernière. N'est-il pas évident, dès lors, que ce lobule n'est qu'une formation secondaire, sans signification anatomique précise, et ne correspondant ni au développement, ni à la texture réelle de l'organe? Le véritable lobule, c'est le lobule biliaire décrit plus haut.

Le lobule hépatique classique, dès son apparition, diffère assez notablement de ce qu'il sera plus tard. Alors, en effet, les tubes hépatiques qui convergent vers la veine centrale, à la manière des rayons d'une roue, sont rectilignes, juxtaposés et séparés par un intervalle étroit mais régulier, qu'occupent les capillaires sanguins. On ne découvre entre eux aucune anastomose. Ici donc encore, on n'a pas l'aspect irrégulièrement réticulé qu'offre sur une coupe le tissu hépatique normal. Mais il apparaît graduellement. Sur des lésions dont la réparation est plus ancienne, les capillaires sont beaucoup plus larges. Le tube hépatique, au lieu d'être rectiligne comme précédemment, présente des flexuosités, des coudures qui par leur convexité se mettent en contact avec un tube voisin. On pourrait croire à une anastomose ; mais, à un examen attentif, on reconnaît facilement qu'ils ne sont qu'adossés. Avec le temps ces déformations s'accentuent, et il devient alors bien difficile de retrouver la régularité du début dans la disposition des tubes. On a dès lors le véritable lobule hépatique type tel que peut le faire voir la première coupe venue.

Cette étude de la distribution topographique du tissu régénéré a été féconde en résultats. Elle nous a montré que les tubes

hépatiques se rattachent aux dernières ramifications des conduits biliaires dont ils sont une dépendance. Et de ce fait nous avons pu déduire l'existence du véritable lobule du foie : le *lobule biliaire*. Par leur groupement autour d'un point central où apparaît la veine sus-hépatique, ces lobules biliaires forment de nouveaux territoires qui représentent les lobules hépatiques classiques. Ceux-ci, sous l'influence de la circulation, subissent peu à peu des modifications dans la disposition des tubes hépatiques, et ne tardent pas à revêtir l'aspect qu'ils garderont définitivement.

Si maintenant nous jetons un regard en arrière, il va être extrêmement facile, nous fondant sur les données précédemment acquises, de se rendre compte de la manière dont le tissu hépatique détruit se répare. Reportons-nous à nos expériences. L'injection phéniquée produit une perte de substance sous forme de cavité sphérique. Sur les parois de celle-ci se trouvent les extrémités des tubes hépatiques et des conduits biliaires sectionnés. Chacun de ceux-ci prolifère, et tend à se reconstituer dans son intégrité primitive. Il en résulte une série de tubes qui convergent tous plus ou moins vers le centre de la perte de substance. Mais en même temps et avec un développement plus précoce, sur le pourtour de chacun de ces tubes, se forme une gaîne connective très mince, dont le rôle est de soutenir les éléments régénérés, et de les guider dans leur évolution ultérieure. Celle-ci se forme aux dépens d'une substance amorphe. Les néo-capillaires, plus tardivement formés, naissent eux aussi par bourgeonnement de l'extrémité sectionnée des anciens, et se placent dans les espaces intertrabéculaires au sein de la paroi connective. *C'est donc par prolifération des extrémités des tubes hépatiques, des conduits biliaires et des capillaires sanguins sectionnés que se réparent les pertes de substance du foie.*

COMPARAISON DES RÉSULTATS AUXQUELS NOUS SOMMES ARRIVÉ PAR L'ÉTUDE DE LA RÉGÉNÉRATION POST-PHÉNIQUÉE A CEUX QU'ONT OBTENUS LES AUTEURS QUI SE SONT OCCUPÉS DE CETTE QUESTION.

Arrivé au terme de l'étude du processus régénérateur qui se développe dans le foie, à la suite des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique, peut-être ne sera-t-il pas sans intérêt de comparer les résultats auxquels nous sommes arrivé avec ceux qu'ont obtenus les auteurs qui se sont occupés spécialement de cette importante question.

Et d'abord *le tissu hépatique expérimentalement détruit se régénère.*

Ce point était déjà définitivement acquis à la science par les travaux qui ont précédé le nôtre. Nos recherches ne font donc que le confirmer ; mais en outre elles nous permettent de conclure que la régénération évolue avec une rapidité et une régularité qui jusqu'ici n'avaient pas été vues. Ces différences tiennent aux procédés expérimentaux employés par les auteurs dont nous avons analysé les mémoires dans notre historique. Nous en avons précédemment fait la critique en insistant sur les principales défectuosités qu'ils présentent (1). Nous n'y revenons pas.

Le tissu régénéré naît par prolifération des cellules hépatiques et de l'épithélium des conduits biliaires.

---

(1) Voir page 47.

Sur ce point les résultats de nos recherches personnelles concordent avec ceux de Podwissozki. Tizzoni le fait dériver exclusivement des cellules hépatiques, et Griffini de l'épithélium des conduits biliaires. Les conclusions de ces deux auteurs ne présentent donc chacune qu'une partie de la vérité. Toutefois elles ont dû être tirées très légitimement en ce sens que chacun de ces auteurs peut n'avoir observé que la source qu'il signale ; mais ils se sont trompés en la considérant comme exclusive. Car, en effet, les cellules hépatiques et l'épithélium des conduits biliaires ne participent pas nécessairement à la régénération. Cela dépend de l'étendue de la perte de substance. Ainsi une toute petite lésion n'intéressant que la partie centrale (1) d'un lobule sera forcément réparée par la prolifération seule des cellules hépatiques. L'épithélium des conduits biliaires n'a pas été intéressé ; il n'a donc pas à intervenir dans la régénération. Nous avons fréquemment observé de ces faits-là. Mais que la lésion soit plus étendue, et des conduits biliaires auront été intéressés qui prolifèreront activement pour restituer au tissu son intégrité. Dans nos expériences sur les lésions très étendues, il n'est guère possible de découvrir la participation des cellules hépatiques au processus réparateur, tandis qu'on voit très nettement les éléments néoformés naître directement des conduits biliaires. On doit donc dire, en thèse générale, que les lésions d'une certaine étendue sont ordinairement réparées par la prolifération des cellules des conduits biliaires. Nous ne nous arrêtons pas à l'opinion de Collucci, qui considère les leucocytes comme les éléments générateurs du

---

(1) Si l'on se rappelle la manière dont se comporte l'acide phénique injecté dans le foie, on ne s'étonnera pas que nous ayons pu observer d'aussi petites lésions. (Voyez page 28).

nouveau tissu. Il a dû confondre les noyaux formateurs avec des globules blancs.

Le tissu néoformé se développe sous forme de tubes canalisés dès le début.

Griffini et Podwissozki arrivent aux mêmes conclusions, que confirment les travaux de Toldt et Zuckerkandl (1) sur le développement embryonnaire. Tizzoni admet, lui, que le foie se régénère par des cylindres d'abord pleins (*Leber-cylinder* de Remack) qui se creuseraient plus tard d'une lumière.

Ces tubes, appendus aux dernières ramifications des conduits biliaires, sont *rectilignes, juxtaposés et à bords nettement limités. Ils ne s'anastomosent jamais entre eux, offrent dans leur développement une grande régularité, et forment des territoires parfaitement définis que nous avons désignés sous le nom de lobules biliaires. Ceux-ci, en se groupant autour d'une veine centrale, donnent naissance au lobule hépatique classique, qui n'est qu'une formation secondaire.*

Cette conclusion est en désaccord complet avec les observations des auteurs précédents. D'après eux, en effet (Tizzoni, Griffini et Podwissozki), ces tubes néoformés, tortueux et irrégulièrement disposés, s'anastomoseraient fréquemment et donneraient ainsi naissance à un réseau à larges mailles. Ces déformations sont, croyons-nous, imputables aux obstacles qu'a rencontrés le tissu régénéré dans son évolution. Cela a déjà été signalé. Dans les plaies produites par les expérimentateurs se trouvent, en

---

(1) Toldt et Zuckerkandl.—Ueber die form. und Texturveräderungen de menschlichen Leber vährend des Wachsthums. (Sitzungsberichte de Wiener Akademie. LXXII Heft. 3, 4, 5, Iahrg, 1875. Abth. III pag. 251-257.

effet, une abondante formation conjonctive, des caillots, et quelquefois des éléments étrangers au tissu hépatique, tels que l'épiploon (1). On conçoit que de telles conditions troublent le travail régénérateur.

Le mécanisme de la formation des tubes hépatiques, compliqué en apparence, est au fond d'une simplicité extrême. Les noyaux formateurs sont d'abord nus; petit à petit ils s'entourent de cytoplasme et donnent ainsi naissance à un cordon de masse cytoplasmique avec noyaux. C'est aux dépens de ces cordons que se différencient les cellules hépatiques. Ce processus nous a amené à assigner trois stades évolutifs à la formation de la cellule hépatique :

1° *Stade des noyaux formateurs ;*
2° *Stade des cordons cellulaires ;*
3° *Stade de différenciation aboutissant à la cellule complétement formée.*

Ce mécanisme de la formation des cellules hépatiques n'avait pas été, que nous sachions, vu avant nous. Ni Tizzoni, ni Griffini, ni Podwissozki n'en parlent. Il n'est pas davantage exposé dans le travail de Collucci. Toutefois cet auteur, en décrivant la formation de la cellule hépatique aux dépens des leucocytes, parle de stades successifs par lesquels ces derniers éléments passeraient avant d'atteindre la fonction élevée de cellule du foie. Cela ne semblerait-il pas indiquer qu'il a vu le phénomène sans en démêler cependant la véritable signification ? Nous émettons cette opinion sous forme dubitative, car

---

(1) Voir à l'historique l'analyse des mémoires de Collucci, de Griffini et de Podwissozki.

il ne nous a pas été possible de consulter le mémoire original et complet et les planches y annexées (1).

Le cytoplasme des cellules néoformées ne dérive pas de celui des anciennes cellules hépatiques. Il se forme secondairement aux dépens des hématies qui sont chimiquement modifiées ainsi que l'indiquent les dégradations de l'électivité colorante.

Ce fait est absolument nouveau.

En résumé, Collucci, Tizzoni, Griffini et Podwissozki, ont constaté le phénomène brut de la régénération ; mais le mécanisme intime suivant lequel elle s'effectue leur a échappé.

---

(1) Nous avons dû nous contenter d'un court résumé de l'auteur, paru dans les Archives italiennes de Biologie.

II

ALTÉRATIONS DE L'APPAREIL EXCRÉTEUR DU FOIE, ET NÉO-CANALICULES BILIAIRES. — DÉFORMATIONS ET DÉGÉNÉRESCENCES CELLULAIRES. — SCLÉROSE EXPERIMENTALE. — MITOSES

L'étude de la régénération du foie est terminée. C'est la partie capitale du processus histologique qui se développe à la suite des injections intra-parenchymateuses d'acide phénique. Mais, à côté d'elles, nous l'avons dit, l'accompagnant ou la préparant, s'observent, phénomènes de moindre importance, des néo-canalicules biliaires, des déformations et des dégénérescences cellulaires, des mitoses, et, dans quelques rares cas, une véritable sclérose expérimentale. Ces faits vont être exposés dans la suite de ce travail.

1° ALTÉRATIONS DE L'APPAREIL EXCRÉTEUR DU FOIE

Les injections phéniquées, considérées dans leur action sur les conduits excréteurs de la bile, déterminent une active prolifération de l'épithélium de revêtement. Ces altérations inflammatoires, très visibles sur le pourtour des lésions qui datent de quatre ou cinq jours, s'observent surtout au niveau des espaces-portes et inter-acineux circonvoisins.

Les gros canaux biliaires étaient ordinairement intacts sur nos préparations et leur lumière ne nous a jamais paru dilatée.

L'épithélium prismatique a ses caractères normaux ; quelquefois, cependant, il est détaché de la paroi, probablement sous l'influence des manipulations nécessitées pour le montage de la coupe. Dans le noyau de certaines cellules, peuvent s'apercevoir des mitoses au début de leur évolution. En un mot, dans cette partie des voies d'excrétion de la bile, l'inflammation est atténuée. Elle atteint au contraire un degré remarquable d'intensité dans certains conduits de petit calibre où la multiplication cellulaire peut être assez active pour obturer, d'une manière complète, la lumière du canal. Dans ces conduits, la karyokinèse est intense, et, ici, comme pour les cellules hépatiques, la division cellulaire détermine la disparition du cytoplasme.

2° DES NÉO-CANALICULES BILIAIRES

Les néo-canalicules biliaires existent en très grand nombre sur la plupart de nos préparations. Ils sont surtout bien visibles sur celles qui datent de 5 ou 6 jours. Au point de vue de leur situation par rapport au tissu régénéré, on peut en distinguer de deux ordres, qui ont tous les mêmes caractères. Certains d'entre eux s'observent surtout au niveau des espaces-portes ou inter-acineux et se rattachent plus spécialement à de gros conduits biliaires ; les autres sont situés sur toute la périphérie de la perte de substance et se trouvent en continuité avec les travées néoformées. Nous allons étudier successivement chacun de ces groupes de néo-canalicules.

Les premiers s'observent donc au niveau des espaces-portes ou inter-acineux exclusivement groupés autour d'un ou plusieurs gros conduits biliaires. Cette disposition est tout à fait carac-

téristique. Examinons un de ces espaces-portes à un faible grossissement. L'artère et la veine apparaissent avec leurs caractères normaux, enfouies dans le tissu conjonctif de la capsule de Glisson. Çà et là, quelques rares cellules connectives. Donc rien d'anormal. Mais, dès qu'on regarde le conduit biliaire, l'aspect change subitement. Autour de celui-ci se voit, en effet, une zone annulaire, large et fortement colorée, confinant aux cellules hépatiques par son bord périphérique.

A un grossissement plus fort, cette zone paraît exclusivement composée par de nombreux éléments ovoïdes ou arrondis de 9 à 12 μ de diamètre, autour desquels ne se voit aucune enveloppe protoplasmique. Ce sont donc des noyaux. Ils sont juxtaposés par deux ou trois de front et superposés, formant ainsi des traînées de longueur et de direction variables, mais rayonnant toujours à partir des gros conduits biliaires comme centre. Ces cordons, curvilignes ou rectilignes, se croisent sous diverses incidences, mais ne s'anastomosent pas entre eux. Ils n'ont pas de paroi connective et sont séparés les uns des autres par des espaces clairs où peuvent se voir des noyaux allongés qui proviennent de l'endothélium des vaisseaux sanguins.

Cherchons maintenant à reconnaître les connexions de leurs extrémités. Cette détermination très importante va nous révéler la véritable nature de ces traînées nucléaires. Leur bout central est tourné vers les canaux biliaires. Le plus souvent, on le voit se perdre sur leurs côtés ; mais, dans certains cas, il est possible de surprendre l'un d'entre eux s'abouchant directement dans la cavité d'un de ces petits conduits. Donc, pas de doute à avoir : on a bien affaire à des néo-canalicules biliaires en voie de formation. D'ailleurs, leur groupement exclusif autour d'un ou de plusieurs conduits biliaires milite encore en faveur de cette interprétation. Comment, en effet, expliquer cette disposition si l'on n'admet pas que ces traînées nucléaires sont

en relation avec l'appareil excréteur du foie? Seraient-elles dues à une prolifération des cellules connectives? Mais alors, pourquoi ne les observerait-on pas sur toute l'étendue de l'espace-porte? Voudrait-on les attribuer à des rangées de leucocytes? Mais, outre que cette disposition sous forme de traînées serait assez inexplicable, on devrait l'observer surtout au niveau de l'artère et de la veine. Ce qui n'est pas.

Quelles sont les connexions de leur extrémité périphérique? Celle-ci confine, nous le savons déjà, aux cellules hépatiques. Ces traînées nucléaires creusent l'ancien parenchyme, formant là une sorte de golfe qu'elles remplissent complètement. Elles semblent donc s'accroître aux dépens des cellules du foie. Cette première impression se transforme en certitude à un examen attentif. Dans ces conditions, en effet, on peut s'assurer que la plupart de ces traînées se continuent par leur extrémité périphérique avec les travées hépatiques. Au point de contact de celles-ci avec les traînées nucléaires, les cellules du foie sont profondément modifiées. Sous l'influence de l'active karyokinèse dont elles sont le siège, le corps cellulaire disparaît, et les noyaux, devenus libres, s'ajoutent aux extrémités des traînées qu'ils prolongent. C'est donc aux dépens des travées hépatiques que se forment et s'accroissent ces éléments nucléaires. Voilà pour les néo-canalicules du premier groupe.

Ceux du second, dont la structure histologique est identique à celle des précédents, sont disposés sur tout le pourtour de la perte de substance, entre le nouveau et l'ancien tissu qu'ils relient l'un à l'autre. Ils forment des tubes latéralement bien limités, et dont on aperçoit fréquemment des sections transversales ou obliques. Celles-ci présentent à leur centre un orifice très net que limitent cinq ou six noyaux, circulairement disposés. (*Pl.* II, *fig.* 3_2). Ces canalicules sont rangés côte à côte, séparés les uns des autres par des espaces clairs qu'occupent les capil-

laires sanguins. Cette disposition se voit très bien dans certains cas spéciaux, et lorsqu'un léger écartement s'est produit entre le nouveau et l'ancien parenchyme. Dans ces conditions, (*Pl.* II, *fig.* 3), la forme, les rapports et les connexions des néo-canalicules se voient avec netteté. On constate alors avec la dernière évidence que, par leur extrémité dirigée vers la lésion, chacun d'eux se continue avec un tube hépatique néoformé, dont il constitue, en quelque sorte, le pédicule. On remarque qu'au point de jonction du tube et du néo-canalicule, le cytoplasme envahit les éléments nucléaires de ce dernier, et tend à les transformer en cellules hépatiques. Mais nous allons revenir sur ce point dans un moment. En suivant ces néo-canalicules par leur autre bout, on reconnaît qu'ils vont aboutir à des conduits biliaires plus volumineux, et dont ils représentent, en quelque sorte, les ramifications latérales. Les travées hépatiques néoformées se trouvent donc rattachées à l'appareil excréteur du foie par l'intermédiaire de ces néo-canalicules. Nous avons déjà signalé ce fait.

Si l'on ne tient compte que des préparations sur lesquelles nous venons de faire ces observations, il est très difficile de pénétrer le mécanisme de formation de ces néo-canalicules. Mais on y arrive en s'aidant de lésions qui datent de deux ou trois jours. On reconnaît alors sans peine qu'ils naissent, comme les précédents, aux dépens des travées hépatiques. Qu'on se rappelle seulement que le tissu hépatique, ainsi que nous l'avons déjà établi, est formé de tubes embranchés sur les divisions terminales des conduits biliaires. Ceci admis, supposez qu'une lésion détruise l'extrémité d'un de ces tubes. Que va-t-il arriver? Nos expériences nous l'indiquent. Les cellules hépatiques vont proliférer et tendre à reconstiuer le tube dans son intégrité. Mais, en même temps, l'inflammation, qui n'est pas éteinte, se propage vers l'extrémité centrale du tube. Les noyaux se multiplient, le cytoplasme dispa-

raît, et ce processus a forcément pour résultat de donner naissance à des noyaux disposés sous forme de traînées, et aboutissant aux conduits biliaires, sur lesquels les tubes hépatiques s'embranchent. On voit ce processus à son début sur nos lésions vieilles de 48 heures. (*Pl.* I. *Fig.* 2). Cette figure permet de constater que les travées hépatiques, en deçà de la lésion, prolifèrent activement, et sont en voie de se transformer en néo-canalicules par le mécanisme que nous exposons.

Les deux modes d'évolution néo-canaliculaire que nous venons d'étudier sont donc identiques. Ils se forment par multiplication nucléaire aux dépens des tubes hépatiques.

Qu'advient-il plus tard de ces ébauches de néo-canalicules ? Nous pouvons répondre à cette question en nous fondant sur nos observations. Ils se transforment en cellules hépatiques. Ce mécanisme est très visible sur les néo-canalicules qui sont en continuité avec les tubes hépatiques régénérés. Au point de jonction du tube et du néo-canalicule, les cellules hépatiques sont mal limitées, petites, à l'état d'ébauche, et naissent très manifestement aux dépens des noyaux des néo-canalicules. (*Pl.* II, *fig.* 3.) Le cytoplasme que les hématies forment toujours se dépose directement autour de ceux-ci, tantôt sous forme d'anneau qui grandit petit à petit, tantôt sous forme de croissant, dont les pointes, incessamment accrues, finissent par se rejoindre. Les formes d'ébauche cellulaire les plus variables peuvent d'ailleurs s'offrir à l'observation. Il va sans dire que les nouvelles cellules sont douées des électivités colorantes spéciales que nous connaissons. Cette transformation des néo-canalicules en cellules hépatiques est admise par Podwissozki, qui considère ce mécanisme comme le facteur le plus important de la régénération (1).

---

(1) Voir page 46.

Ces néo-canalicules, dus à l'inflammation qu'allument dans le foie les injections phéniquées, ne jouent donc, on le voit, aucun rôle important dans la régénération ; et les cellules hépatiques qui se forment à leurs dépens sont toujours une quantité négligeable. Tout au plus peut-on dire que, dans ces cas spéciaux, elles parachèvent la régénération.

De ce que nous venons de dire il résulte que l'évolution néo-canaliculaire présente deux phases très distinctes. Dans la première, les éléments cellulaires des tubes hépatiques, se multipliant activement, engendrent de nombreux noyaux. Nous l'appelons *phase nucléaire*. Dans la seconde, ces noyaux s'entourent de cytoplasme, tendent à reproduire des cellules hépatiques et à restituer l'ancienne travée disparue. C'est la *phase de formation cellulaire*.

Les deux phases que nous assignons, d'après nos expériences, à l'évolution néo-canaliculaire ne doivent pas être considérées comme un fait isolé, spécial à nos opérations. Elles constituent un processus dont la généralité ne saurait être mise en doute, et qui s'observe toutes les fois qu'un néo-canalicule se forme. Il est, en effet, explicitement décrit dans un mémoire où MM. Kelsch et Kiener (1) étudient le mode pathogénique des néo-canalicules biliaires dans l'hépatite. D'après ces auteurs, les cellules hépatiques prolifèrent activement, perdent leur protoplasme et donnent naissance à de nombreux noyaux qui, s'appliquant sur les parois du conduit, lui constituent bientôt un revêtement épithélial. N'avons-nous pas là nos deux phases évolutives ?

---

(1) *Op. cit.*, p. 786.

De la signification de l'évolution néo-canaliculaire.

En nous appuyant sur ces données, nous allons essayer de rechercher la véritable signification de l'évolution néo-canaliculaire en général. Les premières opinions émises à ce sujet, vagues et indécises, étaient plutôt la constatation d'un fait que l'expression d'une conception théorique sur sa nature. Plus tard, on précise la nature du néo-canalicule, mais on laisse irrésolu son mécanisme de formation. Enfin, l'élucidation de ce mécanisme est tentée par un groupe d'auteurs. Mais un exposé succinct des idées professées à ce sujet par les divers auteurs précisera bien mieux cette évolution historique.

Liebermeister (1) considérait les néo-canalicules comme des rangées de noyaux ; plus tard Zenker (2), Waldeyer (3), Klebs (4) les regardent comme des travées hépatiques atrophiées. En 1874, Cornil (5) décrit ces formations nucléaires comme des conduits biliaires néoformés. D'où le nom de néo-canalicules. A cette opinion se rattachent Charcot et Gombault (6), Hanot (7), Ackermann (8), Arnold (9), Kelsch et

---

(1) Liebermeister. Beiträge Z. path. Anatomie und Klinik d. Leber Krankheiten, 1864.

(2) Zenker. — Deutsch. Arch. f. Klin. med. Bd. X.

(3) Virch. Archiv. Bd. 43.

(4) Handbuch. d. path. Anatomie, Bd. I.

(5) Archives de physiologie normale et path. 1874.

(6) Archiv. de physiologie normale et path. 1876.

(7) Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. Th. de Paris, 1876.

(8) Virch. Arch. Bd. 80, p. 429-435, 1880.

(9) Virch. Arch. Bd. 82, p. 378-381, 1880.

Kiener, etc. (1). Enfin, ces derniers auteurs exposent le mode pathogénique de ces néo-canalicules, et font dériver leur épithélium des cellules hépatiques.

En un mot les traînées de noyaux de Liebermeister sont regardées actuellement comme des conduits biliaires néo-formés. L'expression de néo-canalicules témoigne de cette conception. Ces néo-canalicules naîtraient aux dépens des cellules hépatiques qui se transformeraient en épithélium des conduits biliaires. Voilà les opinions régnantes. Eh bien ! nous ne croyons pas qu'elles représentent l'exacte vérité.

Demandons-nous d'abord si ces formations sont des néo-canalicules et si le nom qu'on leur a imposé est justifié. Les anatomo-pathologistes les ont considérées comme des conduits biliaires en se fondant sur leurs connexions avec l'appareil excréteur du foie, leur disposition sous forme de tube à parois bien limitées et leur petit épithélium cubique. Or, ces considérations ne nous paraissent pas suffisantes pour légitimer l'interprétation à laquelle elles ont donné lieu. D'après nos recherches, qui sont confirmatives de celles d'Eberth (2), les travées hépatiques sont disposées sous forme de tubes qui s'abouchent à plein canal avec l'appareil excréteur de la bile. Normalement, il est vrai, elles n'ont pas de paroi connective ; mais celle des néo-canalicules biliaires ne leur est pas spéciale et est une dépendance du tissu scléreux développé par l'inflammation. Reste le petit épithélium cubique. Mais ce dernier ne fait que ressembler à celui des conduits biliaires et ne peut d'aucune manière leur être identifié, ainsi que nous espérons le démontrer bientôt. Il n'y a donc rien, dans les caractères anatomiques

---

(1) *Op. cit.*
(2) Sitzungsberichte Viener Acad. Vissenschoft, 1866.
(3) *Op. cit.*

de ces formations, qui motive le nom de néo-canalicules. En trouverait-on la raison dans leurs attributs physiologiques? Il est bien difficile de tirer des preuves de ce chef. Les injections d'Ackermann (1) prouvent tout simplement que le néo-canalicule est creusé d'un conduit qui se continue avec ceux de l'appareil excréteur. Rien de plus. Les tubes hépatiques présentent les mêmes caractères. Pourrait-on arguer quelque chose de la présence de concrétions biliaires dans leur cavité? Mais elles peuvent également s'observer dans la lumière centrale des travées hépatiques. Et puis, en restant à ce point de vue physiologique exclusif, comprend-on que des conduits excréteurs se développent alors que le produit sécrété tend à disparaître par l'atrophie des lobules? Y a-t-il dans le développement embryonnaire ou dans la régénération du foie, quelque fait qui puisse faire admettre, même comme probable, la théorie de la transformation des cellules hépatiques en épithélium biliaire? Nullement. Cet ordre de considérations prouve, au contraire, que l'épithélium biliaire se transforme en cellules hépatiques ; mais la transformation inverse n'a jamais été vue. Et puis, cette supposition admise que ces formations sont bien des néo-canalicules biliaires au double point de vue anatomique et physiologique, quelle signification leur donner? De quel processus sont-ils l'expression? Quelle est la raison intime de leur développement? Autant de questions insolubles.

Le dénomination de néo-canalicules ne se justifie donc par aucun argument sérieux. Mais alors quelle est leur véritable signification? Pour élucider ce point, revenons un moment sur le mode pathogénique de ces formations. Celles-ci se développent aux dépens des travées hépatiques dont les cellules, en

---

(1) Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose (Virch. Archiv. Bd. 80-1880.)

prolifération active, perdent leur cytoplasme et donnent naissance à de nombreux noyaux. C'est la phase nucléaire, la première en date. A ce moment-là peut-on considérer ces éléments comme un épithélium biliaire ? Evidemment non. A la période suivante, lorsque l'inflammation est en partie éteinte, ces noyaux s'entourent de cytoplasme et se transforment en cellules hépatiques. Dans nos expériences, la transformation est complète et la travée régénérée ne diffère des autres par aucun caractère. Mais dans les hépatites on comprend que cette deuxième phase n'évolue pas avec la même ampleur. La prolifération connective est très abondante ; elle engaîne le tube hépatique, l'étreint et lui forme une paroi rigide. Dans ces conditions, les éléments néoformés, gênés dans leur développement, resteront petits, chétifs, misérables, donnant ainsi naissance aux éléments avortés des néo-canalicules biliaires. Et ceux-ci seront d'autant plus entravés dans leur marche évolutive, que, pour un espace donné, leur nombre a doublé ou triplé peut-être. Mais qu'importent et leur forme et leurs dimensions, ce seront toujours des cellules hépatiques et par leur origine et par leur mode de formation.

Et nous sommes conduit ainsi à attribuer à ces formations une signification toute différente de celle qui a cours dans la science. Ces prétendus néo-canalicules sont de véritables *tubes hépatiques en voie de multiplication et de reconstitution cellulaire*. Le mot de *néo-trabécule* préciserait bien mieux leur réelle nature.

C'est qu'en effet cette évolution néo-trabéculaire, avec ses deux phases de noyaux et de formation cellulaire, représente une véritable régénération qui se fait sur le type et d'après les lois que nous avons indiquées. Cette constatation est du plus haut intérêt, puisqu'elle fait rentrer ce processus morbide dans la grande loi générale que nous allons déduire de nos expériences et qui régit, au point de vue des altérations aseptiques, la pathologie des éléments cellulaires du foie.

Si l'identité que nous venons d'admettre entre la régénération et l'évolution néo-canaliculaire est vraie, elle devra se retrouver jusque dans les colorations que nos expériences démontrent comme étant caractéristiques des éléments néo-formés. Et réellement cela se passe ainsi. Prenons le mémoire déjà cité de MM. Kelsch et Kiener, et considérons surtout la figure 4 qui s'y trouve annexée. On y voit des néo-canalicules se continuant avec des travées hépatiques dont les cellules, au dire des auteurs, se transformeraient en épithélium biliaire. D'après nos expériences, c'est l'inverse qui aurait lieu, et ces cellules du foie seraient des éléments régénérés aux dépens de l'épithélium des néo-canalicules. Dans cette hypothèse, ces cellules régénérées doivent prendre, sous l'influence des réactifs colorants, les colorations spéciales que nous avons signalées plus haut. Si la préparation a été traitée par le picro-carmin, elles devront être jaunes. Et elles sont jaunes, en effet ; elles représentent donc des éléments néo-formés (1), et il n'est plus possible de soutenir que l'épithélium des néo-canalicules dérive d'elles par multiplication nucléaire. L'interprétation de ces figures nous conduit donc encore à cette conclusion, que les néo-canalicules se transforment en cellules hépatiques.

Par l'examen attentif de ces dessins on arrive facilement à se convaincre que si l'épithélium des néo-canalicules reste petit et atrophié, c'est qu'il est gêné dans son développement par le tissu scléreux qui l'entoure. Dès que cette cuirasse que lui forme la cirrhose s'élargit, on voit le cytoplasme se déposer en abondance autour des éléments épithéliaux et les transformer en cellules hépatiques. Au point de jonction, en effet, du

---

(1) Nous tirons cette conclusion, qui nous paraît très rigoureuse, en nous fondant sur la signification histogénétique de ces colorations spéciales. (Voir p. 73).

néo-canalicule et de la travée hépatique, la paroi fibreuse s'évase brusquement, et les cellules néoformées, fortement colorées en jaune, commencent à apparaître, d'abord petites, puis de plus en plus volumineuses, à mesure que l'on s'éloigne du néo-canalicule.

Comprise comme nous venons de l'exposer, la formation néo-canaliculaire, avec ses deux phases évolutives, acquiert une signification pathologique très précise et devient l'expression anatomique des hépatites parenchymateuses. Sous l'influence d'un processus inflammatoire, les éléments glandulaires du foie — nous formulerons bientôt ce fait sous forme de loi générale — perdent leur cytoplasme, se multiplient activement et donnent naissance à de nombreux noyaux qui, l'inflammation tombée, tendent fatalement à reconstituer les travées hépatiques disparues. La première partie de ce processus que caractérise la multiplication nucléaire accompagnée de désintégration protoplasmique existe toujours ; la deuxième peut n'avoir pas eu le temps de se développer ou, se développant, aboutit tantôt à la reconstitution complète de la travée cellulaire, tantôt à la formation de néo-canalicules. Considérons, par exemple, l'atrophie jaune aiguë du foie. Au début, les lésions histologiques consistent en une multiplication cellulaire très énergique, avec destruction du cytoplasme. Ceci est identique à la première phase de l'évolution néo-canaliculaire. La mort survient fréquemment à ce moment-là ; mais si la maladie dure encore quelque temps, on ne tarde pas à voir apparaître les néo-canalicules. Dès lors l'évolution néo-canaliculaire est complète.

Après ce que nous venons de dire, le mode pathogénique des néo-canalicules que Charcot et Gombault (1) ont observés

---

(1) Altérations du foie par ligature du canal cholédoque (Archiv. de physiol. norm. et path. 2e série. T. III, 1876.)

dans leurs expériences après ligature du canal cholédoque, s'interprète de la manière la plus satisfaisante.

L'irritation produite par le fil, et peut-être aussi par la rétention de la bile, détermine une prolifération de l'épithélium de revêtement qui se propage aux petits conduits excréteurs et de là aux tubes hépatiques qui leur sont annexés; et sur ceux-ci l'évolution néo-canaliculaire passe par les phases que nous connaissons. Ces lésions deviennent ainsi l'expression anatomique très exacte de ce que Trousseau a qualifié du mot si heureux de *broncho-pneumonie hépatique*.

Au point de vue de la physiologie pathologique, les deux périodes évolutives de la formation néo-canaliculaire ont des significations bien différentes et correspondant chacune à des phases distinctes de la maladie. La première est désorganisatrice et correspond à la période inflammatoire de la lésion ; la seconde surgit dès que l'inflammation diminue ou cesse et tend à réparer les dégâts commis. On peut donc dire que les néo-canalicules sont l'indice d'un effort du parenchyme hépatique vers la guérison.

En résumé :

Les néo-canalicules biliaires se développent abondamment sous l'influence des injections phéniquées. On les voit au niveau des espaces-portes et inter-acineux circonvoisins, ou sur le pourtour du tissu régénéré, se continuant avec les cellules hépatiques néo-formées qu'ils relient à l'appareil excréteur du foie.

Ils se forment aux dépens des cellules hépatiques qui prolifèrent activement, perdent leur cytoplasme et donnent naissance à de nombreux noyaux disposés sous forme de traînées. C'est la phase nucléaire.

Plus tard ces néo-canalicules se transforment en cellules hépatiques qui reconstituent la travée disparue. C'est la phase de formation cellulaire.

L'évolution néo-canaliculaire représente donc une véritable régénération qui se fait sur le type et d'après les lois que nous avons exposées. Sur nos préparations, elle aboutit à la restitution complète du tube hépatique détruit par l'inflammation ; mais dans les cirrhoses le tissu fibreux, étreignant le tube hépatique, s'oppose au développement des éléments cellulaires, qui deviennent petits et atrophiés, simulant ainsi l'épithélium des conduits biliaires de petit calibre.

Les prétendus néo-canalicules des auteurs sont donc de véritables tubes hépatiques en voie de multiplication et de reconstitution cellulaire. Le mot de *néo-trabécule* préciserait bien mieux leur réelle nature.

Enfin, au point de vue de la pathologie générale, l'évolution néo-canaliculaire devient l'expression anatomique des hépatites parenchymateuses.

De plus, les néo-canalicules biliaires sont l'indice d'un effort du tissu hépatique vers la guérison.

DÉFORMATIONS ET DÉGÉNÉRESCENCES CELLULAIRES SCLÉROSE EXPÉRIMENTALE

Nous ne dirons que peu de mots de ces altérations diverses.

Sur le pourtour de la lésion, entre l'ancien et le nouveau tissu, se voient de vieilles travées hépatiques fortement déformées. Elles sont aplaties ou en forme de fuseau dont les extrémités semblent se continuer avec des fibres connectives. Ces déformations ont été vues et bien décrites par Holm et Huttenbrenner. Comme ce dernier auteur, nous sommes porté à croire qu'elles sont dues à de simples actions mécaniques ; mais nous ne pensons pas que le résultat final de cette altération

soit la transformation de la cellule en fibre connective. La cellule hépatique déformée semble bien se continuer par ses extrémités avec une fibre conjonctive; mais celle-ci, d'après nous, ne proviendrait pas du cytoplasme cellulaire. Lorsque, sous l'influence d'une compression, la travée s'aplatit, son cytoplasme s'atrophie et tend à disparaître ; mais en même temps, sur le trajet des capillaires et de chaque côté de la travée, du tissu connectif se développe qui restera seul lorsque les éléments cellulaires auront complètement disparu. D'après cette manière de voir, il y aurait simplement substitution de tissu conjonctif à la travée atrophiée.

Nous n'avons observé que très rarement des dégénérescences graisseuses des anciennes cellules. Dans le cas où il nous a été donné de la voir, cette altération s'observait sur tous les éléments d'îlots hépatiques de grandeur variable.

La formation connective, en dehors de la perte de substance et dans l'intérieur du vieux parenchyme, est toujours très discrète; mais dans certains cas elle acquiert un développement si considérable qu'elle atrophie complètement les lobules. On a alors affaire à une véritable cirrhose. Dans le seul cas où nous ayons observé cette altération, le tissu conjonctif, né des grands espaces-portes, envahit les espaces inter-acineux, circonscrit les lobules qu'il sépare les uns des autres, pénètre dans leur intérieur par la périphérie, isole chacune des travées cellulaires, dont les éléments subissent la dégénérescence vésiculaire et disparaissent bientôt complètement. Au terme de ce processus, on a de larges îlots composés de tissu fibreux, au milieu duquel se voient les coupes des conduits excréteurs du foie. Ce sont, en un mot, les lésions classiques de la cirrhose monolobulaire.

Toutes ces altérations s'observent rarement et n'atteignent, dans aucun cas, un développement suffisant pour gêner ou arrêter la régénération.

DE LA KARYOKINÈSE DANS LE FOIE

Les injections phéniquées développent dans le foie une multiplication très active des cellules de ses divers éléments constitutifs. C'est ainsi que se forment ces nombreux noyaux qui aboutissent, après des stades évolutifs parfaitement déterminés, à la régénération du tissu hépatique détruit. Cette karyokinèse a été maintes fois signalée au cours de ce travail ; nous allons maintenant l'étudier dans tous ses détails.

Podwissozki s'est très longuement occupé de cette question. Ses recherches, faites avec les nouveaux procédés d'investigation karyokinétique, constituent le premier travail d'ensemble qui ait été publié sur ce sujet. A ce point de vue, son mémoire est très important.

Cet auteur constate la division indirecte dans tous les éléments du foie et en donne de très belles figures. Nos recherches confirment celles de l'auteur allemand dans leurs principales conclusions. Toutefois, dans les résultats auxquels nous sommes arrivés, se trouvent certaines divergences qui motivent l'étude que nous allons faire.

Podwissozki a vu et décrit toutes les phases du schéma de Flemming. Il reproduit dans de très beaux dessins le spirème, les diverses figures des étoiles mères, la plaque équatoriale, la forme en tonneau des étoiles filles, et enfin le dispirème. C'est d'un bout à l'autre tout le mouvement de la division indirecte. Toutefois les échantillons de ces divers stades sont loin de se présenter à l'observation avec la même abondance. D'autre part, certains détails sont plutôt soupçonnés et admis par une sorte d'induction dont la légitimité est au moins contestable, que véritablement et réellement constatés.

Ainsi, l'auteur n'a pas vu la division longitudinale, et se fonde pour l'admettre sur la finesse des fils de la plaque équatoriale. C'est, on le voit, une simple présomption. Les phases qui s'observent avec le plus de fréquence sont le spirème maternel et le dispirème des noyaux fils. La forme en couronne se voit rarement. Le fuseau achromatique et les radiations polaires ne sont visibles qu'avec *beaucoup de peine*. Enfin, si l'on parcourt les dessins d'ensemble qu'il donne du tissu hépatique en voie de régénération, on est frappé de la rareté des mitoses.

Ce court aperçu montre que dans le travail de Powissozki, sous l'apparente régularité de l'évolution karyokinétique, se trouvent en fait d'assez importantes dérogations au schéma de Flemming. Ces déviations du type normal s'accroissent encore dans nos expériences, au point de donner naissance à un mode spécial de division indirecte.

Dans nos expériences, la multiplication cellulaire est remarquable par son extraordinaire exubérance. Déjà, au bout de 12 heures, on constate des signes manifestes de cette karyokinèse qui ne fait que s'accroître les jours suivants. Elle se développe sur tout le pourtour de la perte de substance et aux dépens des divers éléments constitutifs du foie, travées hépatiques, épithélium des conduits biliaires et capillaires sanguins. Cette énorme prolifération cellulaire donne naissance à de nombreux noyaux qui envahissent la perte de substance, se multiplient encore un nombre indéfini de fois et deviennent ainsi les agents vraiment actifs de la régénération. Tous ces éléments, quelle que soit leur origine, se divisent d'après le même type ; toutefois, il existe entre les noyaux qui occupent la périphérie de la lésion et ceux qui se trouvent dans l'intérieur du parenchyme régénéré — noyaux formateurs — quelques caractères différentiels que nous avons déjà signalés et sur lesquels nous allons revenir dans un instant.

L'étude karyokinétique que nous allons faire s'applique, sans distinction, aux divers éléments cellulaires ; aussi, ne jugeons-nous pas utile d'exposer séparément la division des cellules hépatiques de l'épithélium des conduits biliaires et de l'endothélium des capillaires sanguins. Sur toutes ces parties, la karyokinèse évolue de la même manière. On remarquera simplement que les éléments cellulaires du tissu conjonctif ne prolifèrent que médiocrement.

Pour saisir l'évolution karyokinétique à son début, on doit examiner d'abord les cellules les plus éloignées de la lésion. Là, à côté de noyaux normaux pourvus de leur membrane d'enveloppe et de leur nucléole, on en voit d'autres où débutent les premiers phénomènes de division.

D'abord apparaissent des grains de chromatine qui, s'unissant bout à bout, dessinent des filaments minces ou épais à direction rayonnante à partir du nucléole. Celui-ci disparaît bientôt, le réseau chromatique s'épaissit et la membrane d'enveloppe se dissout. C'est le spirème, ou peloton maternel, le premier stade de la karyokinèse. Cette figure, très abondante sur nos préparations, est déjà visible après 12 heures (*Pl.* III, *fig.* 12_3).

Les figures en étoile ou en couronne et la plaque équatoriale, qui apparaissent ensuite d'après le schéma de Flemming et sont dues à la division transversale et longitudinale des filaments, ne s'observent que très rarement. C'est à peine si, sur de très nombreuses coupes, nous avons pu en voir quelques rares spécimens. Aussi, dirions-nous volontiers que ces divers stades préparatoires de la métakinèse n'existaient pas sur nos préparations.

Voici, en effet, comment se fait la division, dans l'immense majorité des cas. Le spirème est formé. Alors, sur son milieu, apparaît un étranglement circulaire, qui va se rétrécissant de plus en plus. Les deux moitiés, encore réunies par des filaments

intermédiaires très minces, ne tardent pas à se séparer, donnant ainsi naissance aux deux noyaux fils. Ceux-ci se voient déjà après 24 heures (*Pl.* III, *fig.* 2 et 3).

Tantôt, au lieu d'un étranglement circulaire, c'est une encoche latérale, qui, se creusant petit à petit, aboutit, elle aussi, à la division (*Pl.* III, *fig.* 1 et 4).

Ailleurs il y a tripartition du noyau. Dans ce cas, le noyau qui va présenter ce phénomène apparaît sur la coupe avec un contour triangulaire. Il est ordinairement volumineux. Bientôt chacun de ces côtés s'excave, se creuse de plus en plus ; les trois parties ne sont plus réunies entre elles à leur centre que par un étroit pédicule et figurent ainsi la disposition d'une feuille de trèfle. Au terme de ce processus on a trois nouveaux noyaux. (*Pl.* 1, *fig.* 3 $_1$) et (*Pl.* III, *fig.* 7).

Certaines fois, le noyau se divise en quatre ou huit fragments ordinairement très petits. Notre *fig.* 8, *pl.* III, donne un spécimen de ce mode de fragmentation. Trois de ces fragments sont libres, les autres ne sont plus reliés entre eux que par d'étroits filaments.

Les noyaux formés par ce mode de division sont ellipsoïdaux ou arrondis. Leur trame chromatique, d'abord très épaisse et fortement colorée, devient plus tard mince et délicate. Ces derniers caractères sont présentés par les noyaux formateurs. Nous les avons signalés déjà et nous savons que la safranine et la liqueur de Flemming donnent avec ces éléments de fort mauvaises préparations. Ces résultats tiennent vraisemblablement à des modifications de leur structure chimique, déterminées par leurs nombreuses divisions. Dans aucun des noyaux fils ne se voient de nucléoles ; nous savons qu'ils n'apparaissent qu'au moment de la différenciation cellulaire.

D'après ce que nous venons de dire sur la manière dont se multiplient les noyaux sur nos préparations, on comprendra

que nous n'ayons pas eu l'occasion d'observer les étoiles filles et leurs diverses variétés.

On voit donc que dans nos expériences la karyokinèse est loin d'avoir évolué conformément au schéma de Flemming ; beaucoup de phases manquent.

Nous avons eu affaire à une karyokinèse *fruste*, qui se hâte d'aboutir, franchissant les stades de moindre importance. Mais c'est bien une véritable karyokinèse. On observe, en effet, sur nos noyaux, l'augmentation et l'épaississement de la substance chromatique. Et c'est en cela que consiste le vrai mouvement de la division indirecte.

Arnold a donné à cette karyokinèse fruste les noms de *segmentation* et de *fragmentation* indirectes. C'est à ces deux variétés de karyokinèse et surtout à la première que nous avons eu affaire.

Ce mode hâtif de division est très probablement en rapport avec l'intensité de l'irritation. Ce fait semble démontré par l'inspection de nos préparations, où l'on peut voir qu'à mesure que l'on s'éloigne de la lésion, la karyokinèse évolue d'une manière plus conforme au schéma de Flemming. C'est en effet, nous l'avons déjà dit, loin du foyer que s'observent quelques rares figures d'étoile mère. D'autre part, la segmentation ou la fragmentation indirectes se trouvent avec abondance sur les tumeurs à développement rapide, telles que le sarcome et le carcinome.

Pendant que le noyau se divise ainsi, que devient le cytoplasme cellulaire ? Il disparaît complètement, nous le savons déjà, là où la karyokinèse est très active. Pour saisir sur le fait ce phénomène important on doit considérer les cellules qui limitent ces amas nucléaires que nous avons signalés sur le pourtour du territoire détruit. On voit alors que sur les éléments où le noyau s'est divisé le protoplasme pâlit, en même temps que son contour perd sa netteté. Dans d'autres points autour des

noyaux peuvent se voir de petits blocs irréguliers faiblement colorés, derniers vestiges du corps cellulaire qui ne tarde pas à disparaître. Dès lors les noyaux sont nus, et il n'est plus possible de distinguer autour d'eux la plus faible trace de cytoplasme. (*Pl.* III, *fig.* 12).

La disparition du cytoplasme ne s'observe pas indifféremment sur toutes les cellules en voie de prolifération. Dans l'intérieur de l'ancien parenchyme, par exemple, loin de la lésion on trouve des noyaux divisés autour desquels le cytoplasme de la cellule est toujours visible. Ce n'est qu'au pourtour de la perte de substance, là où la karyokinèse est très active, que s'observent des noyaux nus, et lorsqu'on examine ce phénomène avec attention on arrive à se convaincre qu'il est tenu sous la dépendance de la *multiplication plusieurs fois effectuée du même noyau*. C'est ainsi que se forment ces accumulations nucléaires que nous avons signalées sur les bords de la lésion et d'où dérivent les éléments formateurs.

Cette disparition du cytoplasme cellulaire, sous l'influence d'une division réitérée du noyau, s'observe non seulement sur les cellules hépatiques, mais encore sur l'épithélium des conduits biliaires et l'endothélium des capillaires sanguins. Vers le second ou troisième jour après l'irritation formative déterminée par l'injection phéniquée, les noyaux de ces divers éléments se trouvent entassés pêle-mêle sur le pourtour de la lésion. Si l'on n'a égard qu'aux caractères objectifs de ces noyaux, on confond inévitablement ceux qui dérivent des cellules hépatiques et de l'épithélium des conduits biliaires. Leurs caractères microscopiques sont en effet les mêmes. Ce sont eux qui forment les noyaux aux dépens desquels se fait la régénération. Les noyaux qui dérivent de l'endothélium des capillaires sont toujours reconnaissables au milieu des autres à leur forme ovoïde et allongée. Si l'on examine la disposition topographique de ces noyaux, on démêle au milieu de ces amas

un certain ordre qui permet de les rattacher soit aux travées hépatiques, soit à l'épithélium des conduits biliaires, soit enfin aux capillaires.

Que deviennent ces noyaux ? Nous le savons déjà. Au fur et à mesure de leur formation ils envahissent la perte de substance, se placent dans les mailles du réseau conjonctif et ne tardent pas à reconstituer le tissu hépatique dans son intégrité anatomique et fonctionnelle.

On a vu plus haut comment le cytoplasme disparu se régénère. Son origine aux dépens des hématies, la manière dont il se dépose autour du noyau, sur lequel il s'applique graduellement, ont été longuement exposées. On a vu comment les cellules hépatiques se différencient aux dépens des cordons cellulaires. Enfin nous avons signalé l'apparition du nucléole comme représentant le dernier phénomène de ce cycle évolutif. Nous nous contentons de renvoyer le lecteur à cette description.

Mais de cet exposé ne ressort-il pas avec la dernière évidence que le phénomène de la prolifération cellulaire est plus compliqué qu'on ne le dit généralement ? A côté de la division du noyau qui en est la partie importante et que caractérise bien le terme de karyokinèse, il y a aussi dans le cytoplasme des phases cinétiques qui ont leur valeur et que pourrait très bien caractériser le mot de *cytoplasmokinèse*. Celle-ci est très manifeste sur nos préparations. Suivons, en effet, l'apposition du cytoplasme. C'est d'abord une mince couche qui va s'épaississant de plus en plus, se rapproche du noyau, et s'applique bientôt exactement sur celui-ci pour lui former son enveloppe. Ce n'est qu'à partir de ce moment qu'apparaissent les plans de segmentation et le nucléole dont les formations sont à peu près contemporaines. Nous n'ignorons pas que ces mouvements formateurs ne se voient pas avec cette netteté sur la plupart des cellules qui prolifèrent. Mais pourrait-on soutenir qu'ils n'existent pas, très atténués, il est vrai, toutes les fois qu'une

cellule se divise? On admet couramment qu'une fois le spirème maternel formé, l'enveloppe nucléaire disparaît. Or, cette enveloppe, ainsi que le montrent nos observations, est une portion de cytoplasme. Celui-ci subit donc un déchet qui ne fera que s'accroître pendant toute la durée de la karyokinèse. Cependant ce corps cellulaire, ainsi amoindri, devra plus tard en se divisant fournir deux corps cellulaires. Il ne le pourra évidemment qu'en s'accroissant, augmentant de volume, pour s'appliquer sur le noyau dont il était d'abord séparé par une zone claire. Puis se fera la division. C'est ce processus qui caractériserait la cytoplasmokinèse.

Quoi qu'il en soit, la division du noyau et celle du cytoplasme doivent être considérées comme deux phénomènes très distincts. Ils ne se succèdent pas nécessairement, et la karyokinèse peut avoir eu lieu sans que le corps cellulaire se divise. D'après les auteurs, ce mécanisme engendrerait les cellules polynucléées. Podwissozki est obligé de reconnaître qu'il n'a vu la division du cytoplasme que très rarement ; et nos expériences démontrent surabondamment que la cellule ne se différencie qu'après des phases cinétiques nombreuses du cytoplasme qui ont pour but de le développer et de l'appliquer exactement sur le noyau. Tout cela démontre bien que les deux parties constitutives de la cellule évoluent indépendamment l'une de l'autre dans le phénomène de la prolifération. C'est évidemment frappé de cette vérité que Flemming a pu dire que la division du corps cellulaire ne fait pas partie du domaine de la karyokinèse (1).

Nous ne voulons pas tirer de conclusion générale ; mais, restant dans la limite stricte de nos expériences, nous sommes

---

(1) Zellsubstanz Kern und Zelltheilung. Leipzig, 1882, p. 243. « Die Theilung der Zelle noch in den Bereich der karyokinese fällt. »

forcé de reconnaître que dans la régénération du foie consécutive aux injections phéniquées, la cellule qui prolifère présente deux phases évolutives bien distinctes. Dans la première, le noyau se divise. C'est la karyokinèse. Dans la deuxième, le cytoplasme se forme, s'accroît, s'applique sur le noyau et enfin se différencie. C'est la cytoplasmokinèse.

Le nucléole apparaît à la fin de cette période et non pendant la karyokinèse, ainsi que le veulent Flemming, Strasburger, Pfitzner, Leydig et Retzius. Invisible sur les noyaux fils et pendant tout le stade des cordons protoplasmiques, il se forme au moment précis de la segmentation cellulaire, signalant, en quelque sorte, par son apparition, la fin des mouvements formateurs. Dès ce moment, la cellule est complètement formée et rendue à l'état de repos.

Nous allons donner, sous forme de tableau synoptique, les diverses phases évolutives parcourues par la cellule hépatique dans la régénération. Nous mettrons en regard le schéma de Flemming. Ce rapprochement fera bien ressortir les analogies et les différences.

Voici donc les étapes que parcourt une cellule qui prolifère :

Tableau.

D'APRÈS LE SCHÉMA DE FLEMMING	D'APRÈS NOS EXPÉRIENCES
a. **Karyokinèse**	*a.* **Karyokinèse**
1. Noyau-mère au repos. — Point de départ du mouvement.	1. Noyau-mère au repos. — Point de départ du mouvement.
2. Forme en peloton. — Spirème.	2. Forme en peloton. — Spirème.
3. Forme en étoile. — Aster.	3. . . .
4. Plaque équatoriale. — Métakinèse.	4. Métakinèse. — Division par Etranglement ou Encoche
5. Forme en étoile des noyaux-fils. — Dyaster.	5. . . .
6. Forme en peloton des noyaux-fils. — Dispirème.	6. Forme en peloton des noyaux-fils. — Dispirème.
7. Noyaux-fils au repos. — Point d'arrivée du mouvement.	7. . . .
	Stade de noyaux formateurs
b. **Cytoplasmokinèse**	*b.* **Cytoplasmokinèse**
	1. Apparition et augmentation du cytoplasme. — Stade de cordons cellulaires
	2. Application du cytoplasme sur le noyau et formation de l'enveloppe nucléaire. — Stade de Différenciation aboutissant à la cellule complètement formée
	3. Apparition du nucléole et différenciation cellulaire. Cellule au repos. — Stade de Différenciation aboutissant à la cellule complètement formée
	Fin des phases évolutives de la cellule hépatique.

La karyokinèse et la cytoplasmokinèse sont loin d'avoir une importance égale dans le phénomène de la prolifération cellulaire. Le noyau joue le principal rôle et devient l'agent actif de la multiplication. Il dérive toujours d'un autre noyau, et c'est en considérant seulement la karyokinèse, que la loi de Virchow (*omnis cellula e cellula*), relative à l'origine des éléments de nos tissus, demeure strictement vraie. Le corps cellulaire, en effet, est une formation secondaire, et ne dérive pas nécessairement de celui d'une cellule préexistante. Aussi, serait-il plus juste de dire — pour les éléments cellulaires du foie tout au moins — *omnis nucleus e nucleo.*

Ainsi modifiée, la formule de Virchow est d'une rigoureuse vérité.

En résumé :

Les injections phéniquées développent, dans le foie, une abondante karyokinèse. Celle-ci se fait avec une intensité à peu près égale, aux dépens des cellules hépatiques, de l'épithélium des conduits biliaires et de l'endothélium des capillaires sanguins. Seuls, les éléments cellulaires du tissu conjonctif ne prolifèrent que médiocrement. Podwissozki, dans ses expériences, est arrivé aux mêmes conclusions que nous, avec cette différence, toutefois, que dans nos observations les mitoses sont incomparablement plus nombreuses.

La division se fait surtout par segmentation ou fragmentation indirectes. Podwissozki, lui, a décrit tous les stades du schéma de Flemming. On a pu, cependant, remarquer que sous l'apparente régularité de l'évolution karyokinétique se trouvaient, en fait, dans les descriptions de cet auteur, d'assez notables dérogations au type classique. Celles-ci se sont exagérées encore sur nos préparations et ont abouti aux formes de division que nous avons décrites.

Sous l'influence de multiplications réitérées d'un même

noyau, le cytoplasme disparaît et le noyau reste nu. Ce serait le retour de la cellule à l'état embryonnaire (?)

Plus tard, le cytoplasme se reforme et s'applique sur le noyau. Le nucléole apparaît et la cellule se différencie par segmentation aux dépens des cordons cellulaires.

De ces observations il résulte que l'étude de la prolifération cellulaire comprend deux parties très distinctes :

1° La karyokinèse ;
2° La cytoplasmokinèse.

DE LA LOI GÉNÉRALE QUI RÉGIT, AU POINT DE VUE DES LÉSIONS ASEPTIQUES, LA PATHOLOGIE DES ÉLÉMENTS CELLULAIRES DU FOIE.

De l'étude que nous venons de faire se dégage un fait d'une importance extrême, et qu'on doit résoudre en loi générale, régissant, au point de vue des lésions aseptiques, la pathologie des éléments cellulaires du foie. Sous l'influence de l'injection phéniquée, il se développe une très active karyokinèse; le cytoplasme cellulaire disparaît, et l'on obtient ainsi des noyaux nus accumulés quelquefois en nombre considérable dans un point de la préparation. Ceux-ci, une fois l'irritation tombée, s'entourent de cytoplasme et reproduisent des cellules néoformées. Il y a donc d'abord formation de noyaux, puis reconstitution cellulaire. Ces deux phases, intimement liées entre elles, se succèdent ordinairement avec beaucoup de régularité au cours des lésions aseptiques du foie. Elles aboutissent, dans nos expériences, à la production de nouvelles cellules, qui ne différeront bientôt par aucun caractère de celles de l'ancien parenchyme. Toutefois, la reconstitution cellulaire peut être

plus ou moins entravée. L'élément néoformé est alors petit et atrophié. C'est ce qui se passe dans l'évolution néo-canaliculaire. Nous avons suffisamment insisté sur ce point. Mais ce qui est frappant et absolument caractéristique, c'est la tendance qu'ont les noyaux nés par karyokinèse à se transformer en cellules hépatiques. Ces faits ont la valeur d'une loi de pathologie générale. Nous les formulons dans les termes suivants :

1° *Sous l'influence des lésions aseptiques, les éléments cellulaires du foie prolifèrent activement, perdent leur cytoplasme et donnent naissance à des noyaux nus. Cette phase est désorganisatrice.*

2° *Dès que l'irritation est tombée, les noyaux s'entourent de cytoplasme et tendent à reconstituer de nouveaux éléments cellulaires. Cette deuxième phase est réparatrice.*

Les noyaux ainsi formés par karyokinèse s'accumulent ordinairement en nombre assez considérable dans un point de la préparation. Il semble alors que l'on ait affaire à un véritable abcès microscopique. Nous avons précédemment donné les caractères qui permettent de reconnaître la véritable nature de ces éléments et de les distinguer des leucocytes.

Mais cette aptitude que possède la cellule hépatique à proliférer énergiquement sous l'influence des agents irritants et à donner naissance à de nombreux noyaux nus, permet de supposer qu'elle doit prendre, ainsi que le disait Holm, une part importante à la formation du pus. Cette hypothèse nous paraît très plausible ; toutefois, elle mérite confirmation. Il nous suffit d'avoir attiré l'attention sur ce point de vue nouveau.

APPRÉCIATION DE LA MÉTHODE DES INJECTIONS PHÉNIQUÉES

Il nous est maintenant facile d'apprécier la méthode des injections phéniquées.

Envisagée au point de vue de la production des lésions expérimentales du foie, elle donne des résultats incomparablement supérieurs à ceux que l'on obtient par des dilacérations ou des excisions du tissu hépatique.

Le manuel opératoire est d'une simplicité extrême ; les plaies produites sont rigoureusement aseptiques et bien limitées ; la forme en est régulière, ordinairement sphérique. L'escarre est molle, friable, se résorbe facilement, et n'oppose au tissu néoformé, si tendre pourtant, aucun obstacle sérieux. Les parois de la perte de substance ne saignent pas (l'acide phénique est fortement hémostatique), elles sont épaisses, rigides et forment ainsi au tissu néoformé une efficace protection contre les actions déformantes extérieures. Nous insistons sur ce dernier caractère, qui est d'une importance extrême. C'est, en effet, parce que le tissu régénéré se développe à l'aise à l'abri de toute compression, qu'il nous a été possible de le suivre dans toutes ses phases évolutives. Voilà tout le secret des résultats auxquels nous sommes arrivé.

L'acide phénique, aux doses que nous l'avons employé, produit une active multiplication cellulaire ; mais, à l'encontre de l'opinion de Podwissozki (1), son action n'est jamais assez intense pour arrêter ou détruire le travail réparateur. Celui-ci

---

(1) Voir page 15.

est toujours très rapide, et s'effectue avec une netteté si grande qu'on peut émettre cette vérité, en apparence paradoxale, *que la régénération est beaucoup plus régulière que le développement embryonnaire.*

Comparons cette méthode si simple, si sûre dans ses résultats, aux procédés expérimentaux qui exigent la laparotomie, et vous vous convaincrez facilement de la supériorité des injections intra-hépatiques de phénol. Avec celles-ci, point de caillot, point d'adhérences avec les viscères avoisinants, toutes conditions qui sont défavorables à la régularité du processus régénérateur. L'injection se fait avec la plus extrême facilité, et est sans danger pour l'animal. La laparotomie, au contraire, est une opération délicate, longue, qui exige de la dextérité manuelle, de minutieuses précautions antiseptiques (1), et dont l'issue est fréquemment mortelle. Il n'y a pas de doute, notre méthode expérimentale constitue une supériorité très réelle sur les autres procédés employés avant nous. *Elle devra être désormais le moyen d'élection pour déterminer les lésions aseptiques du foie.*

---

(1) Voir page 47 la critique des procédés expérimentaux employés par les auteurs qui ont produit, par l'intermédiaire de la laparotomie, des plaies hépatiques par instrument tranchant.

TROISIÈME PARTIE

DÉDUCTIONS ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET EMBRYOGÉNIQUES

Lorsqu'on considère le foie au triple point de vue de l'anatomie, de la physiologie et du développement embryonnaire, on ne tarde pas à constater qu'à côté de points définitivement acquis, il en est d'autres, relativement nombreux, qui sont encore obscurs et sujets à controverse. Cet état de choses tient en partie, à notre avis, à des études anatomiques faites dans de mauvaises conditions et à l'absence de données expérimentales précises sur certaines questions de physiologie hépatique.

Sur les foies d'animaux adultes, la texture histologique, profondément déformée, est toujours difficile à interpréter. Les tubes hépatiques, dépourvus de parois connectives qui auraient pour effet de les isoler et de leur donner des limites précises, se trouvent altérés dans leur configuration par la circulation et les pressions extérieures. Ils se coudent, se contournent diversement et se soudent par leurs faces juxtaposées. De plus, leurs connexions avec l'appareil excréteur sont difficilement visibles. Dans ces conditions, les observations que l'on peut faire sont forcément trompeuses. Si donc l'on veut découvrir la véritable texture du foie, il faut, de toute nécessité, avoir recours à d'autres méthodes d'investigation.

Il semblerait, de prime abord, que l'étude du développement

embryonnaire dût facilement révéler la véritable texture du foie. Mais, pour qu'il en fût ainsi, les recherches devraient porter sur des glandes observées, à diverses phases évolutives très rapprochées les unes des autres, à partir du début de leur formation. Or, c'est toujours très difficile de se procurer une telle série d'embryons. Le plus souvent, ces études se font sur des foies déjà très développés et chez lesquels se sont exercées les influences déformantes que nous avons signalées plus haut.

La régénération qui se fait sur le même type que le développement embryonnaire semble plus favorable à l'élucidation de ces questions, par la possibilité où se trouve l'opérateur de réaliser des lésions s'échelonnant en séries très rapprochées, qui permettent de suivre pas à pas le processus formateur. Et cette supposition est fondée. Si les auteurs qui ont étudié la régénération avant nous ne sont arrivés qu'à des résultats peu importants à ce sujet cela tient simplement aux défectuosités du manuel opératoire employé et à la nature des lésions produites. Nous en avons déjà fait la critique. Mais ces inconvénients disparaissent avec la méthode des injections phéniquées. Avec elle, nous le savons déjà, le tissu néoformé évolue dans de telles conditions de netteté, qu'il nous a été possible de l'étudier dans tous ses détails et sous ses divers aspects.

Grâce à cette méthode, nous avons pu faire une série d'observations qui sont de nature à jeter une vive lumière sur certains points obscurs ou controversés de l'histoire du foie. Le lecteur les connaît déjà. C'est en nous appuyant sur elles que nous allons apporter notre faible contribution à la solution de certains problèmes encore obscurs relatifs à la texture, à la physiologie et au développement de la glande hépatique. Ce n'est pas un travail d'ensemble que nous avons l'intention de faire. Notre tâche se bornera à apporter dans ces diverses questions les faits acquis par l'étude de la régénération.

§ 1^er^. *Déductions anatomiques*

La texture des éléments cellulaires est une des parties les plus obscures de l'anatomie de la glande hépatique. Il n'est pas, sous ce rapport, un point qui ne soit sujet à controverse. On va pouvoir en juger par l'exposé que nous allons faire. Une fois connues les diverses opinions qui ont cours dans la science, nous pourrons, en toute connaissance de cause, nous ranger à celles d'entre elles qui nous paraissent les plus conformes aux faits que nous avons observés.

Pour exposer clairement cette question, nous allons successivement considérer :

a. La texture des éléments cellulaires ;
b. La texture du lobule hépatique.

a. Quel est l'arrangement des éléments cellulaires ?

A ce point de vue, il existe dans la science deux opinions absolument opposées.

D'après la première, qui est représentée par Hering et Kœlliker, les cellules hépatiques n'auraient aucun arrangement défini. Elles seraient en quelque sorte jetées en tas, pêle-mêle, dans les mailles du réseau capillaire du lobule, formant ainsi une masse partout continue que trouent les capillaires sanguins. Kœlliker donne à ces amas cellulaires le nom de *feuillets cellulaires*. Plantez des pieux en terre, dit Hering, à des intervalles plus ou moins égaux et sur plusieurs rangées ; reliez-les entre eux et à diverses hauteurs par des barreaux transversaux ; remplissez les intervalles par une masse quelconque, vous aurez ainsi un tout partout continu percé çà et là par les pieux. C'est l'image du foie. — La caractéristique de

cette conception, c'est que les auteurs précédents se refusent à voir dans les cellules hépatiques un arrangement quelconque sous forme de travées ou de tubes.

Et, en quelque sorte, comme corollaire de cette disposition anatomique les partisans de cette manière de voir admettent l'existence d'un réseau capillaire biliaire intra-lobulaire, dont les mailles très étroites enlacent chaque cellule. On n'observerait pas de capillaire sur les faces adhérentes aux vaisseaux sanguins. Telle est l'opinion des partisans de la théorie de l'*amas cellulaire*.

D'après un second groupe d'auteurs (Eberth et Biesadeki), l'arrangement des cellules hépatiques serait absolument différent. Celles-ci sont disposées sous forme de tube communiquant à plein canal avec le conduit excréteur. D'après cette manière de voir, le réseau des capillaires biliaires n'existe pas ou n'est représenté que par la cavité centrale du tube glandulaire. Voilà pour la texture des éléments cellulaires.

b. Quelle est la texture du lobule hépatique ?

Ici encore deux opinions sont en présence. On admet généralement que les éléments cellulaires contenus dans les mailles des capillaires sanguins sont groupés tout autour de la veine sus-hépatique qui représente le véritable pédicule du lobule. Celui-ci forme un tout à limites périphériques très nettes, bien visibles sur des coupes de foies appartenant à certaines espèces animales. Dans cette conception, les connexions du lobule avec l'appareil biliaire sont négligées.

Cette manière de voir, qui se trouve enseignée dans la plupart des livres classiques, a été battue en brèche par Sabourin (1). Pour lui, le foie doit être considéré comme une

---

(1) De la glande biliaire de l'homme. — *Revue de médecine*, 2. 1882.

véritable glande biliaire, et son lobule rattaché aux conduits excréteurs. Celui-ci aurait pour limites périphériques les veines sus-hépatiques et leurs branches d'origine. D'après cette conception, le lobule *hépatique classique* serait composé de segments distincts appartenant chacun à des *lobules biliaires* différents. L'auteur donne à l'appui de sa manière de voir, des preuves tirées de l'interprétation de certains phénomènes pathologiques. Ceux-ci sont de deux ordres, et ont tous pour résultat de rendre très visibles les limites et la configuration du lobule biliaire. Dans le foie cardiaque, le lobule biliaire se trouve isolé par sa périphérie par une zone annulaire atrophique qui passe par les veines sus-hépatiques et coupe à travers les lobules classiques des portions de tissu glandulaire qui se trouvent ainsi rattachées autour d'un espace-porte. L'hyperplasie nodulaire donne naissance à des nodules qui se groupent constamment autour d'un espace-porte. A la périphérie de ces nodules se trouvent des bandes de tissu scléreux où se voient les veines sus-hépatiques. Ce processus aurait pour effet de rendre très apparent le centre du lobule biliaire. Ces deux lésions produisent, suivant l'expression de l'auteur, un *foie interverti*. D'après Sabourin, ces nouveaux groupements du tissu hépatique ne sont explicables que par la conception du lobule biliaire.

Voilà, rapportées aussi exactement que possible, les opinions qui se trouvent dans la science au sujet de la texture du foie. Auxquelles de ces diverses conceptions devons-nous nous ranger d'après nos expériences ? On le sait déjà, nos observations sont confirmatives des manières de voir d'Eberth et de Sabourin.

Les cellules hépatiques, à mesure qu'elles se développent, se disposent sous forme de tubes de longueur variable pourvus d'une lumière centrale très visible sur les coupes transversales. Nous n'avons pas à revenir sur cette description, qui a été

déjà faite (1) ; mais nous tenons à insister sur cet arrangement spécial des cellules hépatiques, qui s'est offert à notre observation avec la plus grande netteté, ainsi qu'en témoignent nos figures. Tant que la régénération n'est pas entièrement terminée, les tubes sécréteurs du foie se voient avec une telle évidence que leur existence ne peut être révoquée en doute. Mais, à mesure qu'elle s'achève, surviennent graduellement des modifications qui aboutissent à de profondes déformations du tissu néoformé. La paroi connective des tubes a disparu, la circulation s'est rétablie ; de plus, le tube, se développant dans une cavité close de toutes parts et à parois rigides, rencontre rapidement des obstacles qui le forcent à se couder, se replier sur lui-même. Sous ces influences, les tubes sont aplatis, comprimés, altérés dans leur configuration. Ils se soudent par leurs faces juxtaposées ; et au terme de ce processus déformateur le tissu hépatique prend un aspect si différent de celui qu'il avait au début, que l'examen histologique ne permet plus d'apercevoir que des amas cellulaires troués çà et là par les capillaires sanguins. Et si de cet examen l'on veut conclure à la texture du tissu, on se trouve forcément amené à admettre la manière de voir de Kœlliker et d'Hering. Mais, l'aspect du tissu ne correspondant pas à la réalité, les conclusions qu'on en tire sont forcément fausses.

Le mécanisme des déformations qui ont pour effet de masquer la structure tubulée du foie se saisit avec une extrême facilité. Le tissu connectif, dont le rôle en anatomie générale est d'isoler les diverses parties constituantes d'un organe leur conservant ainsi leur forme propre, n'existe en quantité notable dans le foie qu'autour des gros vaisseaux sanguins et biliaires, au niveau des espaces-portes et inter-acineux. Dans le lobule, il

---

(1) Voir page 82.

est réduit à de minces fibrilles, qui accompagneraient les capillaires sanguins. Toutefois certains auteurs rejettent l'existence du tissu connectif intra-acineux ; et, si nous nous fondons sur nos observations, nous sommes porté à nous ranger à cette dernière opinion. Nous avons pu voir, en effet, dans des cas où la pression de la lamelle avait dissocié le tissu hépatique, des capillaires isolés sur une assez grande étendue autour desquels il n'était pas possible de reconnaître l'existence de la plus petite fibrille connective. Donc autour des éléments cellulaires, peu ou point de tissu conjonctif. Dans ces conditions, prenez des tubes hépatiques dont la malléabilité est si grande, entassez-les dans un espace restreint, soumettez-les à des pressions extérieures (compression des viscères avoisinants) et intérieures (circulation intra-lobulaire), qu'adviendra-t-il ? Evidemment, que vos tubes seront profondément déformés, coudés, comprimés, agglutinés, et qu'il vous sera impossible de découvrir au milieu de cet amas leur forme primitive.

On doit admettre, d'après nos expériences, qu'au début, chez le chien, à mesure qu'elles se forment, les cellules hépatiques se disposent sous forme de tube. Mais pourrait-on dire que plus tard cette texture disparaît et que les éléments cellulaires formeraient alors de véritables amas suivant la conception de Kœlliker et d'Hering ? Mais cette manière de voir, qui serait purement hypothétique, ne se soutient même pas. La disposition tubulée est si vraie et persiste si bien pendant toute la durée de la vie, que les anatomo-pathologistes sont obligés de l'invoquer pour pouvoir comprendre le mode de formation et expliquer la configuration de certaines lésions du foie. Admettez, en effet, que les éléments hépatiques soient disposés sous forme de tubes, et la pathogénie des néo-canalicules biliaires et l'hyperplasie nodulaire se comprennent avec la plus grande facilité. Avec la conception de Kœlliker, elles demeu-

rent au contraire des formations bizarres qui ne riment à rien. Nous pourrions encore tirer des preuves en faveur de la disposition tubulée des éléments hépatiques, de l'étude de l'anatomie comparée du développement du foie dans l'échelle animale. Mais, outre que tout le monde les connaît, cela nous entraînerait hors des limites que nous nous sommes imposées dans cette partie de notre travail.

En résumé donc, les éléments cellulaires du foie, chez le chien du moins, sont disposés sous forme de tubes pourvus d'une lumière centrale. C'est la confirmation de l'opinion d'Eberth par des preuves tirées de l'étude de la régénération post-phéniquée. A mesure que la régénération se parachève, ces tubes persistent toujours ; mais ils se déforment, ne sont plus nettement visibles, et les éléments cellulaires du lobule semblent disposés sous forme d'amas cellulaires jetés dans les mailles du réseau capillaire. Cet aspect reproduit alors la conception d'Hering et de Kölliker. Mais ce n'est qu'une fausse apparence.

Les cellules hépatiques sont donc disposées sous forme de tubes. Mais alors que devient le réseau capillaire biliaire intralobulaire ? Il est représenté par la lumière centrale de chaque tube glandulaire et ne saurait exister, à la façon dont le comprennent les auteurs qui l'ont décrit (Budge, Mac-Gillavry, etc.). Mais cependant ce réseau capillaire doit répondre à une réalité objective quelconque, puisqu'on en donne des descriptions aussi précises que détaillées ! A notre avis, il est purement artificiel et produit par l'injection. On sait que le tube hépatique est peu résistant, très malléable, fragile ; aucune gaîne connective ne le soutient. Quelle résistance peut-il offrir à une injection qui doit être toujours poussée avec une certaine force ? La matière arrivée dans sa cavité presse sur les parois, en disjoint les cellules, fuse entre elles, gagne les intervalles de deux tubes juxtaposés et dessine ainsi les réseaux

les plus inextricables. Pourquoi n'observe-t-on pas des capillaires sur les faces des cellules qui adhèrent aux vaisseaux sanguins? Cette raison, que ne donnent pas les auteurs, doit se trouver dans ce fait, que de pareilles cellules, soutenues par la paroi du vaisseau, ne se laissent pas disjoindre. En résumé, nous pensons qu'on doit attribuer à ce défaut de résistance des tubes hépatiques les résultats de l'injection, et le réseau qu'elle dessine, loin de répondre à une réalité anatomique, n'est qu'une production artificielle. Nous tirons cette conclusion parce que le tissu hépatique, nous le savons, est disposé sous forme de tube pourvu d'une lumière centrale. Dans ces conditions, il n'est pas possible d'admettre l'existence du réseau biliaire capillaire intra-lobulaire.

Nous connaissons les origines et les rapports de ces tubes. Inutile d'y revenir ici (1). Ils sont appendus aux ramifications terminales des conduits biliaires et leurs cellules se continuent insensiblement avec l'épithélium de ces conduits. Ils forment ainsi des groupements pénicillés parfaitement définis que nous avons désignés du nom de lobules biliaires, d'après l'expression de Sabourin. Ceux-ci sont déjà visibles bien avant l'apparition des lobules classiques, qui ne sont qu'une formation secondaire. Tout cela a été déjà dit. Les tubes hépatiques, issus de lobules biliaires voisins, convergent les uns vers les autres, circonscrivant ainsi un espace qui diminue graduellement d'étendue et au centre duquel se développe la veine sus-hépatique et ses branches originelles, qui se forment toujours en dernier lieu. A ce moment, le lobule hépatique classique est formé. Mais on voit, d'après cela, qu'il est constitué aux dépens de portions issues de lobules biliaires bien différents. Ces faits

(1) Voir page 78 et suivantes.

confirment de tous points la théorie de Sabourin. Voilà les conclusions qui découlent positivement de nos expériences.

Maintenant quelles sont la configuration et la grandeur exactes du lobule biliaire ? Prend-il part à la constitution de tous les lobules hépatiques classiques voisins ? Ces questions d'ordre, d'ailleurs, tout à fait secondaire ne peuvent être résolues d'après l'inspection de nos préparations.

En nous fondant sur l'étude de la régénération phéniquée, nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes relatives à la texture du foie chez le chien :

Les cellules hépatiques sont disposées sous forme de tubes appendus aux ramifications ultimes des conduits biliaires dont ils doivent être considérés comme les irradiations terminales. Ces groupements terminaux constituent le véritable lobule du foie, le *lobule biliaire*. En conséquence de ces faits, nous sommes en droit de dire que le foie représente réellement *une glande biliaire en tubes composée*.

§ 2. *Déductions physiologiques.*

D'après nos recherches, le foie représente seulement une glande biliaire. Ces déductions anatomiques sont-elles confirmées par la physiologie ? Il semble que non, à première vue. Les attributions physiologiques du foie sont, en effet, aussi nombreuses que variées. Il sécrète bien la bile ; mais, en outre, il produit du sucre, de l'urée, de la graisse, et, pour certains auteurs, il aurait de plus un rôle hématopoiétique, tandis que pour d'autres il détruirait les globules rouges. Cette complexité de fonctions a fait considérer ce viscère comme composé de deux glandes enchevêtrées, l'une biliaire et l'autre vasculaire sanguine ou glycogénique. Il nous semble que cette manière de voir, qui est en contradiction avec la physiologie générale

des glandes, est due à une malheureuse confusion établie entre la véritable sécrétion et les produits de désassimilation, résultant du fonctionnement glandulaire.

Nous avons découvert un fait dont l'interprétation est de nature à expliquer, de la manière la plus satisfaisante, les attributions fonctionnelles du foie et à lui faire restituer son unité physiologique. Le lecteur le connaît déjà. On a vu que le cytoplasme des cellules hépatiques se développe d'abord, et puis s'accroît aux dépens des hématies. Celles-ci, pendant ce processus, ne sont pas dissoutes, comme l'admettent la plupart des physiologistes, mais chimiquement modifiées, ainsi qu'en témoignent les dégradations de l'électivité colorante du tissu néoformé. Ce phénomène représente une véritable digestion ; la cellule hépatique est *hématophage*. Voilà le fait important, qui nous semble irrévocablement acquis par nos expériences.

Mais qu'est-ce qu'une digestion à un point de vue très général ? C'est une dissociation chimique. Une substance plus ou moins complexe se trouve décomposée en produits plus simples, dont le nombre varie naturellement avec la richesse chimique du corps digéré. Or, l'hématie est d'une richesse chimique extrême ; par son hémoglobine, elle a la propriété d'absorber de l'oxygène qui s'y trouve peut-être à l'état d'ozone, et l'on comprend dès lors combien, sous l'influence de l'activité de la cellule hépatique, les réactions chimiques peuvent être énergiques et les produits de désassimilation nombreux.

Ce fait établi, la physiologie hépatique n'est-elle pas éclairée d'une vive lumière ? La parenté des pigments biliaires avec l'hémoglobine se trouve très naturellement expliquée, et l'existence dans la bile ou dans le sang des veines sus-hépatiques, de la taurine, du glycocolle, des acides biliaires, de la cholestérine, du glycogène et du sucre, se comprend avec la plus grande facilité, puisque ces divers corps sont considérés comme des

produits de désassimilation des albuminoïdes et pour la plupart s'obtiennent à leurs dépens dans les laboratoires.

Les produits de décomposition de l'hématie sont azotés ou non azotés. Les premiers aboutissent à l'urée et les seconds au glucose, et plus tard à l'acide carbonique et à l'eau.

Cette manière de voir restitue au foie son unité physiologique. La cellule hépatique a pour fonction exclusive de sécréter la bile ; le glucose et l'urée sont des produits de désassimilation.

Dans le foie, les globules disparaissent bien, mais ils ne sont pas dissous par les acides biliaires. Ils sont utilisés pour le fonctionnement de la glande qui les modifie chimiquement. C'est un phénomène nutritif.

Nous nous bornons à ces indications succinctes sur les conséquences du fait que nous avons découvert. Ce n'est, en somme, que le *canevas* d'un chapitre de physiologie qui mérite d'être traité d'une manière toute spéciale. Les recherches et les expériences qu'il comporte ne pouvaient tenir dans le cadre de notre travail.

En terminant, nous voulons appeler l'attention sur un autre aperçu tout nouveau de la question. En physiologie générale, on admet que le sang fournit des matériaux à la nutrition, surtout par l'albumine de son plasma. Celle-ci, charriée jusque dans l'intimité des tissus, serait mise en contact avec les éléments qui l'utiliseraient pour leur fonctionnement. Les globules rouges ne joueraient dans ce phénomène qu'un rôle en quelque sorte secondaire. Ils seraient les vecteurs de l'oxygène, mais ne constitueraient pas des matériaux nutritifs à proprement parler. Leur substance ne serait pas employée par les tissus dans les divers actes de leur vie.

Le fait que nous avons observé semble de nature à faire considérer la question sous un autre jour. Les globules rouges sont vraiment assimilés par le foie, qui se nourrit à leurs dépens.

Ce fait doit-il être généralisé? Nous l'ignorons. Mais il n'y aurait en tout cas là rien d'invraisemblable. L'hématie n'est-elle pas une substance albuminoïde d'une richesse extrême, et la propriété qu'elle a de se charger d'oxygène ne la met-elle pas dans les meilleures conditions pour devenir le siége des phénomènes chimiques de la nutrition?

§ III. *Déductions embryogéniques*

L'étude de la régénération hépatique nous permettra, croyons-nous, de contribuer dans une certaine mesure à l'élucidation de quelques points restés encore obscurs dans l'étude du développement embryonnaire du foie.

On sait que cette glande se forme aux dépens de bourgeons épithéliaux issus de l'intestin. Ceux-ci se développent rapidement, émettent de nombreuses ramifications latérales, qui, anastomosées fréquemment entre elles, donnent naissance à un réseau à larges mailles. Dans l'intérieur de celles-ci se trouvent les capillaires sanguins. Voilà les données précises révélées par l'observation directe.

Maintenant commencent les déductions qui nous paraissent hypothétiques.

D'après les travaux de Valentin (1), Remack (2), Kœlliker (3), confirmés plus tard par les recherches de

---

(1) Valentin. — Handbuch der Entwickelung des Menschen. 1835.

(2) Remack. — Untersuchung über die Entwickelung der Wirbelthiere. 1850.

(3) Kölliker. — Traité d'embryologie. Traduction Schneider. 1882.

Vauthier (1), on admet que les cylindres hépatiques ne présentent plus d'extrémité libre à une époque encore voisine de la conception. Le réseau épithélial est donc fermé de toutes parts. Dans cette supposition, les auteurs se sont naturellement demandé comment se faisait l'accroissement ultérieur de la glande. Ils étaient forcément amenés à éliminer le bourgeonnement des extrémités des cylindres, puisque celles-ci, d'après l'opinion admise, n'existent plus. La prolifération cellulaire ne pouvait qu'être interstitielle.

Kœlliker, se fondant sur la présence fréquente de deux noyaux dans les cellules hépatiques, émet l'opinion que ces éléments se multiplient activement et déterminent, de la sorte, l'accroissement de l'organe. Toldt et Zuckerkandl (2) décrivent de petites cellules sphériques, finement granuleuses, de 10 à 17 μ et faisant partie intégrante des cylindres hépatiques. Ils les considèrent comme des éléments jeunes destinés à l'accroissement du foie.

Vauthier a étudié ce point spécial du développement du foie sur des embryons de mouton. Il constate, lui aussi, la disposition réticulée des cylindres hépatiques. Mais, ce qui est nouveau, il remarque qu'à la périphérie de l'organe, sous la capsule de Glisson, les cylindres hépatiques se continuent avec des éléments ovoïdes de 7 à 8 μ, se colorant en violet sous l'influence du carmin. Ce sont des noyaux. Ils sont contenus dans une substance amorphe, finement granuleuse, sous-jacente à la couche péritonéale et se reliant, d'autre part, avec les cylindres hépatiques. Près de ceux-ci, ces noyaux sont d'abord rapprochés

---

(1) Vauthier. — Contribut. à l'étude du développement du foie. Thèse de Paris. 1884.

(2) Toldt et Zuckerkandl. — *Loc. cit.*

les uns des autres, mais s'espacent peu à peu, à mesure qu'on gagne la périphérie de la glande. Si l'on examine la zone intermédiaire aux cylindres hépatiques et à cette couche granuleuse à noyaux ovoïdes, on voit apparaître aux extrémités des cylindres et dans l'épaisseur de la couche granuleuse, des lignes plus réfringentes, qui la segmentent et donnent ainsi naissance aux nouvelles cellules hépatiques. C'est en se fondant sur de pareilles observations que l'auteur, rejetant la division, qu'il n'a pu voir, des cellules du foie déjà formées, admise par Kœlliker, et l'existence des petites cellules sphériques de Toldt et Zuckerkandl, qu'il considère comme des globules sanguins nucléés, plus volumineux qu'à l'ordinaire, conclut que le foie s'accroît par la formation de nouvelles cellules aux dépens des noyaux enfouis dans la couche granuleuse sous-péritonéale.

Ces observations sont très importantes et élucident en partie le mécanisme de l'accroissement du foie pendant la période embryonnaire. Elles démontrent que celui-ci, loin d'être interstitiel, se fait surtout à la périphérie de l'organe, aux dépens de la couche que Vauthier a le premier observée et décrite. Ce travail résout donc, dans une certaine mesure, la question que Kœlliker pose dans son Traité d'embryologie sous la forme suivante : « Il est évident que les éléments glandulaires du « foie ou les cellules hépatiques augmentent considérablement « en nombre pendant la croissance de cet organe. Mais *com-* « *ment se fait cette multiplication ?* »

Le problème ainsi posé n'a reçu qu'une solution partielle. Il reste, en effet, à expliquer l'origine et le mode de multiplication des noyaux de la couche granuleuse aux dépens de laquelle se différencient les cellules hépatiques. C'est ce point que nous allons essayer de résoudre en nous appuyant sur nos recherches.

Revenons donc un moment sur les observations de Vauthier. Elles sont très intéressantes pour nous, car elles reproduisent

une partie du mécanisme formateur de la cellule hépatique tel que nous l'a révélé l'étude de la régénération. On retrouve, en effet, dans cette description les deux derniers stades que nous avons assignés à la formation de la cellule hépatique : *stade de différenciation aboutissant à la cellule complètement formée et stade des cordons cellulaires.*

Dans le développement embryonnaire, les cellules se formeraient par segmentation intermédiaire aux dépens de la couche granuleuse à noyaux ; elles se délimitent par l'apparition de lignes réfringentes qui s'unissent entre elles sous des incidences variables. Cette description reproduit de tous points notre stade de différenciation, et celui des cordons cellulaires n'est-il pas représenté par la couche granuleuse à noyaux ovoïdes ressemblant d'une manière si frappante à ceux que nous avons décrits dans les zones interne et moyenne du territoire régénéré ? Ici et là, en effet, les caractères objectifs sont à peu près les mêmes, qu'on les tire de leur volume, de leur forme ou de leur électivité colorante. Cette dernière analogie est surtout remarquable. Vauthier et nous avons constaté, en effet, qu'ils se coloraient en très beau violet sous l'influence du carmin, et cette propriété qui leur est spéciale, puisqu'on ne l'observe pas sur les autres éléments déjà différenciés, doit être regardée comme caractéristique. Ajoutez que leur nature est la même, puisque les uns et les autres pourront donner naissance aux cellules hépatiques. De ces considérations nous sommes donc en droit de conclure que le processus formateur décrit par Vauthier est identique à celui qu'on observe dans la régénération hépatique consécutive aux injections phéniquées. Mais, dès lors, et comme corollaire, ne doit-on pas admettre que le foie dans son développement embryonnaire présente les trois stades évolutifs que l'on rencontre dans la régénération ? Il est vrai que Vauthier n'a pas vu les noyaux formateurs ; mais cela tient probablement à des circonstances spéciales que nous

allons faire connaître. Dans nos observations, on le sait, le tissu régénéré se forme dans une cavité dont les parois rigides le soustraient à toute action déformante. Il peut s'étaler à l'aise et développer de manière à les rendre très distinctes ses diverses phases évolutives. Mais dans le développement embryonnaire on n'a rien de pareil. La zone formative, d'après les travaux de Vauthier, est sous-jacente à la capsule de Glisson. Celle-ci comprime les éléments néoformés, les tasse en quelque sorte, et fait ainsi disparaître les démarcations si nettes que nous avons pu constater dans nos expériences entre les diverses zones du territoire régénéré. En effet, ce tissu si frêle se déforme sous le moindre obstacle. Un caillot, un fragment d'escarre, suffisent à lui faire prendre une forme tortueuse. De plus, à cause de l'activité circulatoire qui existe dans le foie embryonnaire, il est fort possible que le cytoplasme, se formant avec une rapidité plus grande que dans nos expériences, se dépose trop vite autour des éléments formateurs pour qu'ils puissent être vus en grand nombre isolés. Toutes ces raisons rendent difficile l'étude de cette première phase du développement de la cellule hépatique, et expliquent suffisamment, croyons-nous, qu'elle n'ait pas été observée par Vauthier. Mais son existence ne saurait être révoquée en doute. Comment, en effet, expliquer l'accroissement du foie et l'origine des noyaux de la couche granuleuse décrite par Vauthier, si l'on n'admet pas des éléments qui se multiplient activement par delà cette couche et immédiatement sous la capsule de Glisson, dans les expériences de notre auteur? Car dans le tissu néoformé, qu'il soit dû à la régénération ou au développement embryonnaire, on ne trouve pas, ainsi que l'attestent nos observations et celles de Vauthier, de signe de multiplication, et de la présence de deux noyaux dans une cellule on ne saurait, avec Kœlliker, arguer d'une prolifération, puisque ce phénomène, ainsi que nous avons pu le constater,

est dans certains cas imputable à l'apparition irrégulière des plans de segmentation, qui peuvent circonscrire deux noyaux dans un seul corps cellulaire.

D'ailleurs ce mode de formation qu'admet Griffini dans le tissu régénéré, et que nous-même avons constaté dans des foies d'animaux nouveau-nés, est très restreint et ne saurait en aucune manière expliquer le développement si rapide du foie pendant la période embryonnaire. Nous sommes donc amené à admettre que dans le foie fœtal, qui se développe et s'accroît si rapidement, se trouvent aussi les éléments formateurs qui, d'après nos expériences, constituent le premier stade évolutif de la cellule hépatique en voie de régénération. Ils doivent avoir là, comme dans nos expériences, le véritable rôle actif ; ce sont eux qui, se multipliant avec énergie, déterminent l'accroissement du viscère en donnant naissance aux noyaux de la couche granuleuse, aux dépens de laquelle se différencient les cellules. Nous appuyons ces conclusions sur nos expériences. Des trois phases que nous avons reconnues au développement de la cellule hépatique, deux identiques, nous le savons, à celles que nous avons décrites, ont été vues par Vauthier, dans le foie des embryons de moutons. Est-il illogique de supposer que la troisième, passée inaperçue, devait exister aussi ? Nous ne le pensons pas. Les observations de Tizzoni, Griffini, Podwissozki (1) et les nôtres permettent d'affirmer que la régénération se fait sur le type du développement embryonnaire. Nous pouvons donc conclure légitimement de l'une à l'autre.

Le développement du foie est-il interstitiel, comme le prétendent les auteurs précédemment cités? Nous ne pouvons évidemment rien dire à ce sujet ; toutefois, en nous fondant sur

---

(1) Voir à l'historique le résumé des mémoires de chacun de ces auteurs.

nos expériences, le contraire serait la vérité. On voit, en effet, la régénération se faire toujours par le bourgeonnement de l'extrémité du tube détruit ; et, lorsqu'on considère avec attention les dessins de Vauthier, on s'assure facilement que le foie s'accroît par l'extrémité des cylindres épithéliaux, qui viennent se perdre dans la couche granuleuse à noyaux, située sous la capsule de Glisson.

De ces considérations nous devons conclure que l'accroissement du foie, pendant la période embryonnaire, se fait par la formation de nouvelles cellules qui présentent les trois stades évolutifs que nous avons décrits. Deux de ces stades ont été vus par Vauthier ; nous avons admis inductivement le troisième. De telle sorte qu'en réponse à la question de Kölliker, nous croyons pouvoir dire que l'accroissement du foie pendant la période embryonnaire se fait par la multiplication de noyaux qui se transforment ultérieurement en cellules.

CONCLUSIONS

Notre travail est terminé. Il nous est maintenant loisible d'en embrasser l'ensemble d'un coup d'œil et de formuler, en des propositions générales, les résultats que nous avons obtenus:

1° Les injections d'acide phénique développent dans le foie des lésions qui sont rapidement réparées par du tissu néoformé. Il y a régénération hépatique.

2° Le tissu régénéré naît aux dépens des cellules hépatiques ou de l'épithélium des conduits biliaires.

3° Sous l'influence de l'acide phénique, les éléments cellulaires du foie se multiplient activement, par segmentation ou fragmentation indirecte. Cette prolifération donne naissance à de nombreux noyaux.

4° Ceux-ci deviennent les agents actifs de la régénération et se transforment en cellules hépatiques en passant par les trois stades évolutifs que nous avons décrits.

5° Le cytoplasme de la cellule hépatique disparaît d'abord sous l'influence de la division réitérée du noyau ; plus tard, il se régénère.

6° Le cytoplasme de la cellule hépatique est engendré par les hématies.

7° L'intervention de l'hématie dans la formation cytoplasmique se révèle par l'observation directe et par des colorations spéciales.

8° Les éléments néoformés sont jaunes avec l'acide picrique, rouge brique avec l'éosine et rouge grenat avec la safranine.

9° Ces électivités colorantes sont spéciales aux éléments néoformés. On ne les observe pas sur les cellules de l'ancien tissu. Elles ont une véritable signification histogénétique.

10° Les cellules néoformées se disposent sous forme de tubes, qui sont rattachés aux divisions terminales de l'appareil biliaire. Ces tubes forment des groupements bien définis, que nous avons désignés du nom de *lobule biliaire*, d'après l'expression de Sabourin.

11° Le foie doit être considéré comme une glande biliaire en tubes composée.

12° Le tissu régénéré se dépose dans les mailles d'un réseau connectif à minces fibrilles. Ce réseau se développe aux dépens d'une substance amorphe et en dehors de toute intervention des éléments cellulaires du tissu conjonctif. Une fois la régénération terminée, il disparaît rapidement.

13° Les néo-canalicules biliaires se développent aux dépens des travées hépatiques, dont les cellules se multiplient activement et perdent leur cytoplasme. Plus tard ces néo-canalicules se transforment en travées hépatiques.

14° L'évolution néo-canaliculaire passe donc par deux phases principales :

a. Phase nucléaire ;

b. Phase de reconstitution cellulaire.

15° En nous fondant sur les phases évolutives de la cellule hépatique néoformée nous avons admis que le phénomène de la prolifération cellulaire comprenait deux périodes distinctes :

1° Période de division du noyau. Karyokinèse ;
2° Période de formation cytoplasmique. Cytoplasmokinèse.

16° Ce viscère produit la bile aux dépens des hématies, et la glucose et l'urée ne sont probablement que des produits de désassimilation du globule rouge.

17° Le développement du foie se fait d'après le type de la régénération et aux dépens de noyaux qui passeraient par les stades évolutifs que nous avons décrits.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

Ackermann. — Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. (Virch. Arch. Bd. 80. 1880.)

Arnold. — Virch. Arch. Bd. 82, p. 378-381, 1880.

Braun. — De hepatis cellulis et commutationibus, quas subeant illæ reagentibus chemicis tractatæ. Diss. Gryphiæ, 1858, *in* mémoire de Podwissozki, *op. cit.*

Buffalini. — Sull, ascesso traumatico del fegato. (Lo Sperimentale, 1878, n° 4. Et aussi Centralblatt f. Chirurgie, 1879, n° 19.

Bötcher. — Ein Fall von Stichvunden der Leber nebsteinigen Bemerkungen über die traumatische Hepatitis. (Petersb. med. Wochenschrift, 1877, n° 42.)

Charcot et Gombault.—Arch. de physiologie normal. et path., 1876.

Collucci. — Richerche sperimentali et pathologische sulla ipertrofia e parziale rigenerazione del fegato. — Bologna, 1883. — Memorie dell' Acad. do Scienze de Inst. do Bologna, seduta del 11 Febr., T. IV, ser. IV. Et aussi dans les Archives italiennes de biologie, T. 3, 1883.

Cornil. — Archives de physiologie normale et path., 1874.

Cornil et Ranvier. — Manuel d'histologie pathologique. 2me édition, 1884, t. II, p. 368.

---

(1) Dans l'impossibilité où nous nous sommes trouvé de nous procurer les mémoires originaux des auteurs que nous avons consultés, nous avons été obligé de nous contenter, pour la plupart, des comptes rendus de ces ouvrages parus dans diverses revues.

EBERTH. — Sitzungsberichte Viener Acad. Vissenschaft, 1866.

FLEMMING. — Zellsubstanz Kern und Zelltheilung. Leipsig, 1882, p. 243, et Zeitschrif für Wiss. Microscopie, 1884, Juli, Heft Bd. I.

FRÖLICH. — Untersuchungen zur histologie der traumatischen Leberentzundung. Diss. Halle, 1874.

HANOT. — Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. Th. de Paris, 1876.

HOLM. — Experimentelle Untersuchungen über die traumatische Leberentzundung Sitzungsberichte d. Wien. Akademie. Bd. LV, Heft. III, Abth. 2.

HOFMEIER. — Ueber Leberrupturen und ihren Heilungsprocess. Diss. Greifswald, 1876.

HÜTTENBRENNER. — Ueber die Gewebsveränderungen in der Entzundeten Leber. (Arch. f. Mic. Anatomie. Bd. V, 1869, und Studien aus d. Institut f. exp. Path. von Strickev., 1869).

GRIFFINI. — Étude expérimentale sur la régénération partielle du foie. Com. prél. (Archives italiennes de Biologie. T. V).

JOSEPH. — Ueber die Einfluss chemischer und mechanischer Reize auf das Lebergewebe. Diss. Berlin. 1868.

KELSCH et KIENER. — Contribution à l'histoire de l'adénome du foie et Note sur la néoformation des canalicules biliaires dans l'hépatite. Les deux mémoires *in* Archives de physiologie normale et pathologique. 2e série, t. 3. 1876.

KLEBS. — Handbuch d. path. Anatomie. Bd. I.

KÖLLIKER. — Traité d'embryologie. Traduction Schneider. 1882.

KOLB. — Ueber die Rupturen der Leber. Wien. 1878. p. 20-21.

KOSTER. — Untersuchungen über die Entzündung und Eiterung in der Leber. Centralblatt f. d. med. Wiss. 1868. N° 2. Januar.

LIEBERMEISTER. — Beiträge z. path. Anatomie und Klinik d. Leberkrankheiten, 1864.

MEYER. — Die Wunden der Leber und Gallenblase ; Cap. Patholog. Anatomie. München, 1872.

Podwissozki. — Experimentelle Untersuchungen uber die Regeneration der Drüsengewebe. Erster Theil. — Untersuchungen über die Regeneration der Lebergewebes. — Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie. Von Zieglen und Nauverck. Erst Band. Iena 1886.

Remack. — Untersuchung über die Entwickelung der Werbelthier, 1850.

Sabourin. — De la glande biliaire de l'homme. — Revue de médecine, t. II, 1882.

Terrillon. — Etude expérimentale sur la contusion du foie. (Archiv. de physiologie norm. et path. 2e série. T. II, 1875).

Thiersch. — Hand. d. Chirurgie. v. Pilha und. Billroth. Bd. I, p. 559.

Tillmanns. — Experimentelle und anatomi. Untersuchungen über Wunden der Leber und Niere. (Virchow. Arch. Bd. 78. 1879.)

Tizzoni (Uido). — Etude expérimentale sur la régénération partielle et la néoformation du foie. — Archives italiennes de biologie, t. III, 1883.

Toldt et Zuckerkandl. — Ueber die Form und Textuweräderungen d. menschlichen Leber vährend des Wachsthums. (Sitzungs berichte d. Wiener Academie. LXXII, Heft. 3, 4, 5, Jahrg. 1875. Abth. III, p. 251-257).

Valentin. — Handbuch der Entwickelung des Menschen. 1835.

Vauthier. — Contribution à l'étude du développement du foie. Thèse de Paris, 1884.

Uwerski. — Zur Frage über die traumatische Leberentzundung. (Virch. Archiv. Bd. 63. 1875.)

Zenker. — Deustch. Arch. f. klin. med. Bd. X.

Waldeyer. — Virch. Archiv. Bd. 43.

EXPLICATION DES DESSINS

PLANCHE PREMIÈRE

FIG. 1 — Lésion vieille de six jours. — Fixation par l'alcool et l'acide picrique. — Coloration au picro-carmin. — Microscope de Zeiss. — (Obj. D. D. Ocul. 3).

Cette figure représente les diverses phases évolutives de la cellule hépatique.

1 — Cellules différenciées. On voit que, sur les cellules les plus anciennement formées, le noyau est pourvu de son enveloppe et de son nucléole.

2 — A mesure que l'on s'approche des cordons cellulaires, les plans de segmentation cessent d'être visibles, et le noyau dépourvu de nucléole apparaît nu au sein d'une cavité sphérique, formée par le cytoplasme. Ces cavités s'agrandissent petit à petit et forment bientôt de larges mailles où se trouvent entassés un nombre variable d'éléments formateurs. (4, 7.)

3 — Réseau cytoplasmique (5, 6, 8). Pointes d'accroissement du cytoplasme, à l'extrémité desquelles sont visibles des hématies plus ou moins altérées et soudées par leurs bords juxtaposés.

9 — Coupe transversale d'un cordon cellulaire. On voit le cytoplasme déposé autour de noyaux circulairement disposés. Au centre se trouve un orifice.

Sur cette préparation, les noyaux sont colorés en violet et le cytoplasme en jaune serin. Cette teinte se dégrade à partir des pointes d'accroissement où elle a son maximum d'intensité et s'atténue graduellement au niveau des cellules les plus anciennement formées.

FIG. 2 — Lésions datant de deux jours. Fixation par la liqueur de Müller et coloration par l'éosine hématoxylique. (Zeiss. Ocul. 2. obj. D. D.) Ce dessin montre la zone périphérique à noyaux fortement colorés. Elle confine d'une part aux cellules néoformées, et de l'autre au vieux parenchyme.

1 — Noyaux dépourvus de cytoplasme et provenant de la multiplication des cellules hépatiques anciennes.

2 — Cellules néoformées.

3 — Cellules de l'ancien parenchyme.

4 — Capillaires sanguins néoformés. A ce niveau, les cellules endothéliales sont en multiplication manifeste.

Les figures 3, 4, 5, 6 sont destinées à faire voir le mécanisme de la formation de la cellule hépatique. Lésion datant de six jours. Fixation par l'alcool et l'acide picrique. Coloration au picro-carmin. Microscope de Zeiss. (Obj. Imm. homog. au 1/18e. Ocul. 5).

Fig. 3 — 1, 2. Noyaux en voie de division indirecte. Ceux-ci sont contenus dans de larges cavités.

Fig. 4 — Sur cette figure, il n'y a plus qu'un noyau dans chacune des cavités qui se sont manifestement rétrécies. 1, 1, 1, ces espaces circulaires clairs représentent des calottes coupées par le rasoir aux dépens des cavités sphériques qui contiennent les noyaux.

Fig. 5 — La cavité sphérique se rétrécit de plus en plus, et ses parois tendent à s'appliquer exactement sur le noyau.

Fig. 6 — Sur cette figure, on assiste graduellement à l'application du cytoplasme sur le noyau. En même temps, apparaissent les plans de segmentation, le nucléole et l'enveloppe du noyau.

L'inspection de ces 4 figures montre avec la dernière évidence que l'enveloppe du noyau est bien une dépendance du cytoplasme et est formée par les parois de la cavité cytoplasmique. Les colorations de cette préparation sont identiques à celles de la figure 1.

PLANCHE II

Fig. 1 — Lésion de 6 jours. — Fixation par l'alcool et l'acide picrique. — Coloration au picro-carmin. Microscope de Zeiss. (Obj. B. Ocul. 2.)

Cette figure donne une vue d'ensemble du tissu régénéré. Elle représente un lobule hépatique classique en voie de développement. Dans la partie supérieure de la figure, le lobule est complètement développé. Les tubes juxtaposés sont séparés par d'étroits intervalles, qu'occupent les capillaires sanguins. Au centre de la figure, se trouve l'emplacement de la veine centrale et d'une de ses branches originelles. Sur la partie inférieure de la figure, à droite et à gauche, le tissu hépatique est en voie de régénération. Il est disposé sous forme générale de travées, que limitent des faisceaux connectifs. On peut reconnaître à ce niveau les divers stades formatifs de la cellule hépatique.

L'inspection de cette figure permet de constater que le lobule hépatique classique se développe

de la périphérie vers le centre et qu'il est formé de parties qui se raccordent à des conduits biliaires distincts.

1 — Coupes de conduits biliaires dont l'épithélium a disparu.

2 — Tubes hépatiques.

3 — Veine centrale.

4 — Réseau connectif.

5 — Noyaux formateurs rangés sur les parois des mailles connectives.

6 — Réseau cytoplasmique.

Fig. 2 — Lésion datant de 10 jours. — Fixation par la liqueur de Müller, et coloration par l'éosine hématoxylique. (Zeiss. Obj. D. D. Ocul. 3.)

Ce dessin est destiné à montrer la formation du cytoplasme cellulaire aux dépens des hématies. On voit très manifestement que, sur le bord des cellules, les hématies, plus ou moins altérées, se fondent dans le cytoplasme.

1 — Corps cellulaire.

2 — Amas d'hématies.

3 — Plans de segmentation.

Fig. 3 — Lésion datant de cinq jours. — Fixation par la liqueur de Müller. — Coloration par l'éosine hématoxylique. — (Zeiss. Obj. D. D. Ocul. 3.)

Ce dessin représente les néo-canalicules biliaires, qui se développent sur le pourtour des

petites lésions, et qui réunissent les travées hépatiques néoformées à l'appareil excréteur du foie. On peut voir que le cytoplasme envahit graduellement le néo-canalicule et le transforme en tube hépatique.

1 — Néo-canalicules biliaires.

2 — Coupe transversale de ces néo-canalicules.

3 — Conduit biliaire plus volumineux sur lequel s'embranchent les néo-canalicules.

4 — Tubes hépatiques néoformés. Leurs cellules sont granuleuses, pâles. Certaines d'entre elles contiennent des hématies plus ou moins altérées.

5 — Capillaires sanguins qui se continuent avec les capillaires néoformés situés dans les espaces inter-trabéculaires.

Fig. 4 — Lésion de six jours. — Fixation par alcool et acide picrique — Coloration au picro-carmin. Microscope de Zeiss. (Obj. D. D. Ocul. 2.)

Cette figure représente des tubes hépatiques développés à partir d'un conduit biliaire. L'épithélium du conduit se continue insensiblement avec les tubes hépatiques. Par leur extrémité périphérique, ils sont encore en voie de développement. Cette figure représente assez bien l'idée qu'on doit se faire du lobule biliaire.

Fig. 5 — Lésion datant de 5 jours. — Fixation par la liqueur de Müller. — Coloration par l'éosine hématoxylique. (Zeiss. Obj. F. Ocul. 2.)
Coupe transversale de tubes hépatiques.
Dans certains d'entre eux, se trouvent des hématies aux dépens desquelles se forme le cytoplasme et qui disparaissent graduellement par le progrès du développement de la cellule hépatique.

a. — Cette coupe est colorée par le picro-carmin.

b. — Celle-ci par l'éosine hématoxylique.

c. — Enfin celle-ci par la safranine.

Fig. 6 — Lésion de six jours. — Fixation par alcool et acide picrique. — Coloration au picro-carmin. — Microscope de Zeiss. (Obj. D. D. Ocul. 3.)
Tubes hépatiques néoformés.

PLANCHE III

Toutes ces figures sont empruntées à des lésions datant de 5 jours.
Fixation par la liqueur de Flemming. — Coloration à la safranine. — Dessins faits avec le microscope de Zeiss. (Obj. à imm. homog. 1/18. Ocul. 5.)

Fig. 1, 2, 3 — Noyaux en voie de segmentation indirecte. Ici la segmentation se fait par étranglement.

Fig. 4 — Sur ce noyau, la segmentation se fait par encoche.

Fig. 5, 6 — Noyaux divisés. — Dispirème. — Autour d'eux se trouve une zone claire, et, en dehors de celle-ci, l'enveloppe cytoplasmique très amoindrie.

Fig. 7 — Trois noyaux complètement séparés.

Fig. 8 — Noyau se divisant par fragmentation. — Trois fragments sont déjà libres. Les quatre autres ne sont réunis que par de minces filaments.

Fig. 9, 10 — Ces figures représentent une dégénérescence spéciale du noyau des cellules hépatiques. Le réseau chromatique n'est pas visible, et, à sa place, se voit un corps cubique ou prismatique limité par des lignes géométriques très régulières, et qui est peut-être un cristal. Il est fortement coloré en rouge. Ce que l'on désigne du nom d'enveloppe du noyau est en contact avec les arêtes du solide.

Fig. 11 — Série de leucocytes avec leurs noyaux polymorphes. Si on compare ceux-ci avec les noyaux des cellules hépatiques, on comprend qu'il soit impossible de les confondre les uns avec les autres.

FIG. 12 — Ce dessin a été pris au niveau des amas de noyaux qui se trouvent sur la périphérie de la perte de substance.

La plupart de ces noyaux sont déjà divisés une fois ou en voie de segmentation indirecte. Cette figure rend bien compte de la disparition graduelle du cytoplasme.

1 — Cellule endothéliale d'un capillaire divisée.

2 — Noyaux appartenant à des cellules endothéliales de capillaires sanguins. Le cytoplasme n'est plus visible, et les limites du capillaire en partie détruites se perdent au milieu des noyaux des cellules hépatiques.

3 — Spirème maternel, forme en peloton.

VU BON A IMPRIMER :
Montpellier, le 20 février 1889.
Le Recteur de l'Académie
Correspondant de l'Institut :
G. CHANCEL.

VU PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 21 février 1889.
Le Doyen,
A. CASTAN.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION VII
DIVISION XI

PREMIÈRE PARTIE

LÉSIONS ASEPTIQUES DU FOIE PAR INJECTIONS INTRA-PARENCHYMATEUSES D'ACIDE PHÉNIQUE. 13

I. — De la méthode expérimentale 16

§ 1. Précautions antiseptiques et instruments. 16
§ 2. Choix du sujet et manuel opératoire. . 17
§ 3. Accidents d'intoxication phéniquée, doses à injecter 20

II. — Réactifs histologiques 22

III. — Des lésions phéniquées. 25

§ 1. Étude microscopique 26
§ 2. Expériences destinées à élucider le mode d'action de l'acide phénique 28
§ 3. Étude microscopique rapide destinée à donner une vue d'ensemble des lésions au point de vue histologique. . . . 31

DEUXIÈME PARTIE

Étude détaillée du processus histologique que développent les injections intra-hépatiques de phénol. 37

I. — De la régénération du foie 38

I. Aperçu historique 39

§ 1. État précis de la question de la régénération hépatique. — Critique des procédés expérimentaux employés par les auteurs précédents. 47

II. Étude analytique du processus régénérateur. 50

A Du réseau connectif. 51
B Éléments cellulaires. 54

§ 1. Origine des cellules hépatiques. . . . 54
§ 2. Développement de la cellule hépatique et mécanisme de sa formation 58

a Stade de noyaux formateurs. 59
b Stade de cordons cellulaires. 60
c Stade de différenciation aboutissant à la cellule complètement formée. — Enveloppe de la cellule. — Nucléole. . . . 62

§ 3. Caractères et arrangement des cellules néoformées. 64
§ 4. Des tubes hépatiques néoformés 66
§ 5. Des électivités colorantes du tissu néoformé. 67

§ 6. Origine et mode de formation du cytoplasme cellulaire 68
§ 7. De la signification histogénétique des électivités spéciales au tissu néoformé. 73

C Capillaires sanguins. 75

III. De la distribution topographique du tissu régénéré. 78

IV. Comparaison des résultats auxquels nous sommes arrivé par l'étude de la régénération post-phéniquée, et de ceuxqu'ont obtenus les auteurs qui se sont occupés de cette question. 84

II. — Néo-canalicules biliaires, déformations cellulaires, sclérose expérimentale et mitoses. 89

§ 1. Altérations de l'appareil excréteur du foie. 89
§ 2. Des néo-canalicules biliaires 90
§ 3. De la signification de l'évolution néo-canaliculaire 96
§ 4. Déformations et dégénérescences cellulaires, sclérose expérimentale. . . . 103
§ 5. De la karyokinèse développée par les injections phéniquées 105

De la loi générale qui régit, au point de vue des lésions aseptiques, la pathologie des éléments cellulaires du foie 116

Appréciation de la méthode des injections phéniquées 118

TROISIÈME PARTIE

Déductions anatomiques, physiologiques et embryogéniques. 121

§ 1. Déductions anatomiques 123
§ 2. Déductions physiologiques 130
§ 3. Déductions embryogéniques. 133

Conclusions. 141
Index bibliographique. 145
Explication des dessins 149

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Fig. 1.

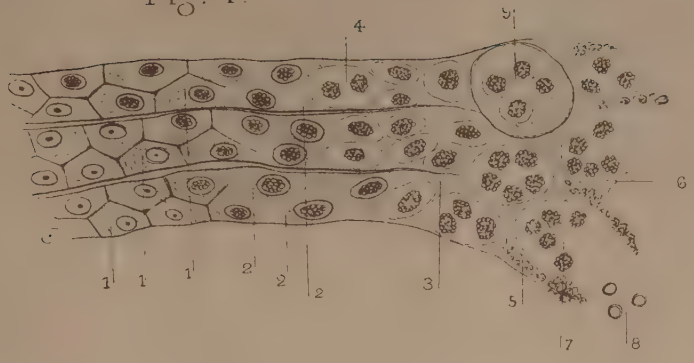


Fig. 2.

Fig. 3.

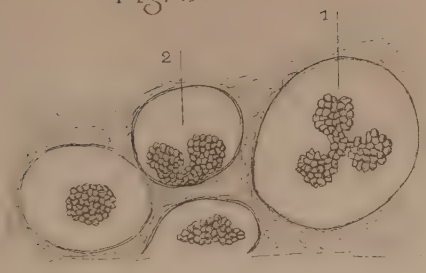


Fig. 4.

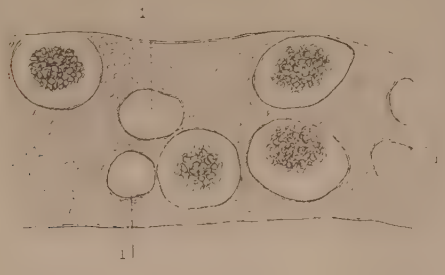


Fig. 5.

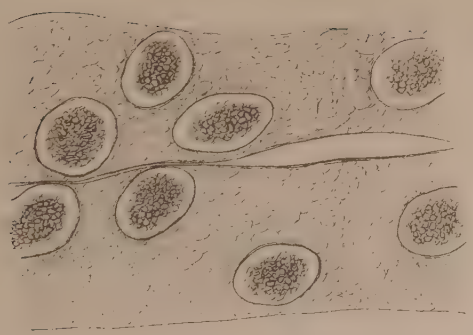
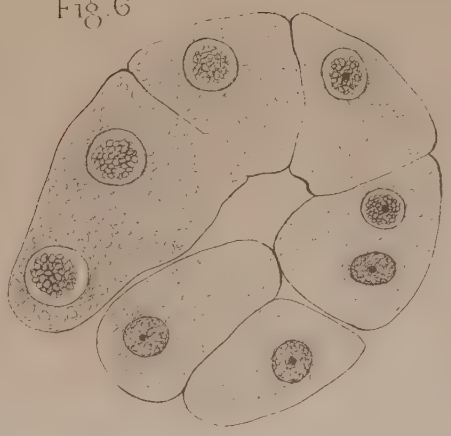


Fig. 6



Constant Lapeyre del.

Lith. A. Coste, Montpellier

Fig. 1.

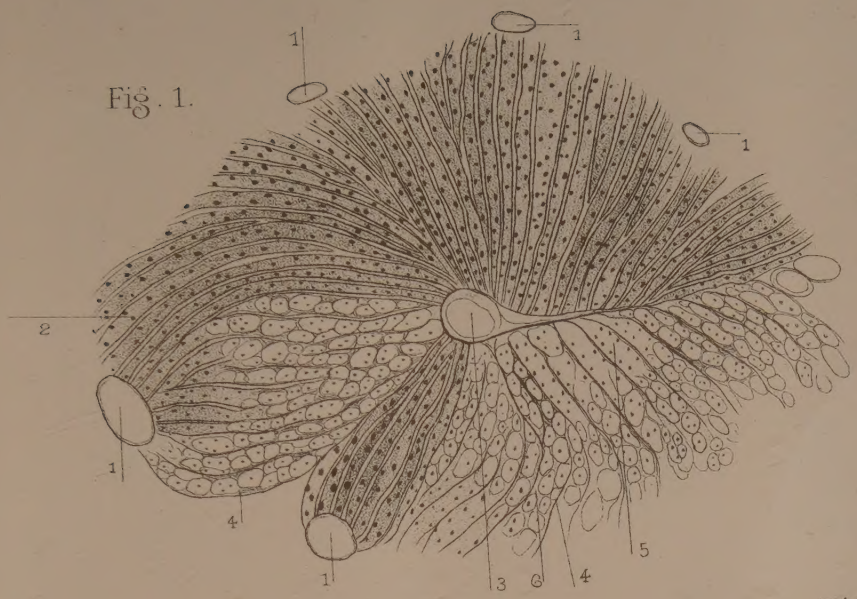


Fig. 2.

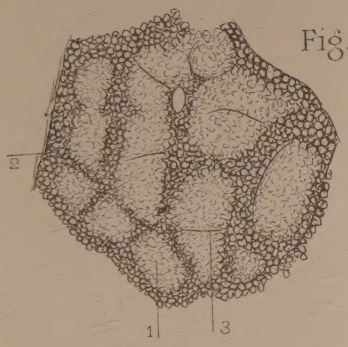


Fig. 3.

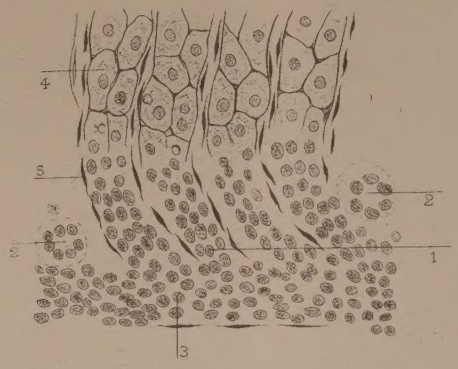


Fig. 4.

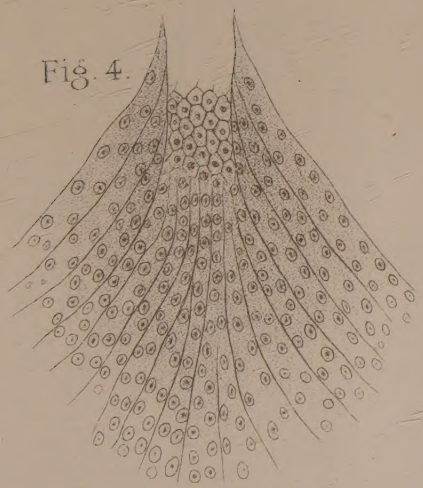


Fig. 5.

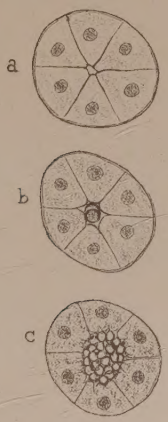


Fig. 6.

Constant Lapeyre del.

Lith. L. Combes. Montpellier.

Fig. 1.

Fig. 2.

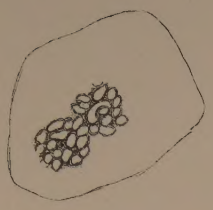


Fig. 3.

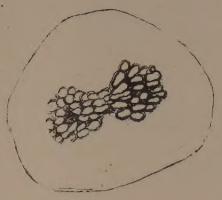


Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

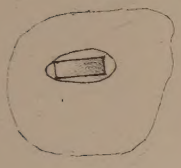


Fig. 10.

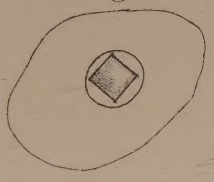


Fig. 11.

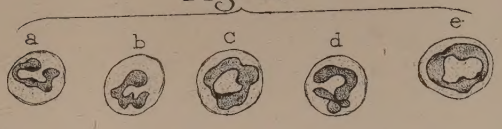
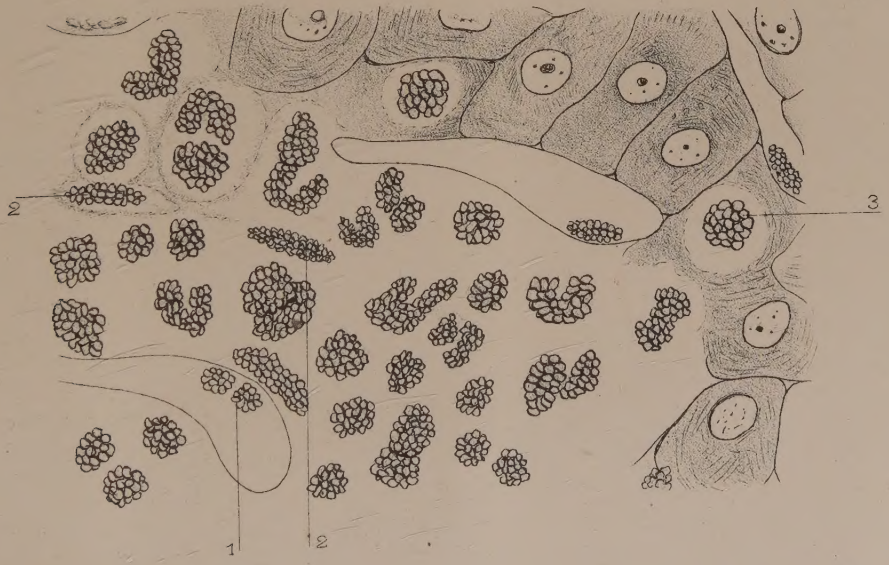


Fig. 12.



Constant Lapeyre del.

Lith. L. Combes. Montpellier